

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N° 135

Titre de la Thèse

ETUDE EXPERIMENTALE DE L'EVOLUTION DE LA FONCTION RENALE
DANS L'HYPERTENSION PAR PERINEPHRITE SCLEREUSE

CHEZ LE CHIEN : le Tm PAH et le TmG.

(Travail du Laboratoire de Physiologie A de la Faculté de Médecine de Lyon)

Professeur J. F. CIER

THESE
présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 21 OCTOBRE 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BORNAND Gérard

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 26 Août 1939 •

à ANNECY (Haute Savoie)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N°

Titre de la Thèse

ETUDE EXPERIMENTALE DE L'EVOLUTION DE LA FONCTION RENALE
DANS L'HYPERTENSION PAR PERINEPHRITE SCLEREUSE

CHEZ LE CHIEN : le Tm PAH et le TmG.

(Travail du Laboratoire de Physiologie A de la Faculté de Médecine de Lyon)

Professeur J. F. CIER

THESE
présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON
et soutenue publiquement le 21 OCTOBRE 1965
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BORNAND Gérard

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 26 Août 1939

à ANNECY (Haute Savoie)



FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J. F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

Professeurs Honoraires

MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, GARIN, GATE, MARTIN,
GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET,
POLLOSSON.

Professeurs

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-ptisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale

MM. GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1er Age
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J. F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
MATHIEU	Clinique gynécologique
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
X...	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
X...	Chimie biologique et médicale
X...	Clinique médicale infantile

Professeurs à titre personnel

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Pathologie métabolique et rénale

Professeurs sans chaire

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail
THIVOLET	Hygiène

Maîtres de Conférences-Agrégés Titulaires

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-Radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine Générale
FRIES	Médecine Générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine Générale
BOUCHET	Anatomie
BERTHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, aérologie, hématologie
KALB	Pneumo-ptisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie Générale
VIALA	Médecine Générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
COLIN	Médecine légale

Maîtres de Conférence-Agrégés Stagiaires

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

Agrégés en exercice

MM. MARION Pierre	Chirurgie Générale
BONAMOUR	Ophtalmologie
De MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale
NOTTER	Gynécologie obstétricale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie

Examineurs de la Thèse

Président : M. le Doyen J. F. CIER

Assesseurs: MM. FROMENT
TRAEGER
FLANDROIS

A MON PERE ET A MA MERE

en témoignage de mon affection
et de ma profonde reconnaissance.

A MES FRERES

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Doyen J.F. CIER
Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lyon

Dès le début de nos études, son enseignement clair et précis nous a séduit.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail.

Durant les quatre années passées au Laboratoire, il a été pour nous un Maître attentif, dont nous avons apprécié la bienveillance, et admiré l'optimisme et le dynamisme.

Qu'il nous soit permis de lui témoigner ici toute notre gratitude et notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur R. FROMENT

Professeur de Clinique et de Prophylaxie Cardio-Vasculaire

Il nous a fait le grand honneur de juger
ce travail.

Nous le prions de trouver ici la marque
de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur TRAEGER

Professeur agrégé à la Faculté

Nous le remercions de l'amabilité avec
laquelle il nous a accueilli.

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir
accepté de juger notre travail.

Monsieur le Professeur FLANDROIS

Maître de Conférences - Agrégé de Physiologie

Nous avons admiré l'organisation de son
équipe de recherche.

Nous le remercions d'avoir accepté de
siéger parmi nos juges.

A Monsieur Le Docteur M. PELLET

Chef de Travaux au Laboratoire de Physiologie A

En témoignage de notre gratitude pour
l'aide et les conseils qu'il nous prodigua
toujours avec bienveillance, au cours de
la rédaction de ce travail.

Au Médecin-Aspirant C. MAGNIN

Sa collaboration nous fut très précieuse.
Avec nos remerciements et notre amitié.

A Mademoiselle DREVON

Laborantine du Laboratoire de Physiologie A

Nous la remercions très vivement, parti-
culièrement pour la précision avec laquelle
elle a toujours effectué le travail que nous
lui avons confié.

A Monsieur et Madame R. FARCE

A Madame CELLIER

Nous avons mis souvent leur dévouement
à contribution.
Qu'ils en soient vivement remerciés.

A Monsieur le Médecin-Général-Inspecteur BORON
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A Monsieur le Médecin-Colonel GROSSETETE
Bactériologiste des Hôpitaux des Armées
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel GOUZY
Spécialiste des Hôpitaux des Armées
Chef du Service O.R.L. de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Desgenettes

Nous garderons un excellent souvenir
des mois passés dans son Service,
pendant lesquels nous avons beaucoup
appris.

A Monsieur le Médecin-Capitaine MEUNIER
Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux des Armées

A Messieurs les Médecins-Capitaines
STIPON, MOUILLAUD, VOILQUE
Assistants des Hôpitaux des Armées

Nous les remercions vivement de l'expérience
dont ils nous ont fait bénéficier.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LYON
DES HOPITAUX CIVILS
ET DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION DES GENETTES

INTRODUCTION

Notre Maître J. F. CIER, dans sa mise au point sur les enseignements de la Médecine Expérimentale dans les problèmes de l'hypertension (29), remarquait en 1960 qu'il était " regrettable que les données relatives à la valeur fonctionnelle du rein des animaux en état d'hypertension artérielle ne soient pas plus abondantes et n'aient pas établi avec précision l'importance exacte du déficit (s'il existe) et son rapport avec la gravité du syndrome hypertensif".

L'année suivante, GUILLERMIN dans sa thèse inaugurale (78) rapportant les résultats de son expérimentation, à laquelle nous avons déjà participé, soulignait cette opinion.

Les travaux que nous avons menés depuis quatre ans, sous la direction de notre Maître Monsieur le Doyen J. F. CIER, nous permettent globalement de confirmer cette carence.

Aussi bien, en utilisant une technique dérivée de celle de PAGE, et permettant de créer un syndrome hypertensif expérimental pratiquement pur, avons-nous tenté d'étudier avec précision l'évolution de la fonction rénale au cours des diverses phases d'une hypertension artérielle expérimentale réalisée, chez le Chien, par encapsulation d'un rein dans une enveloppe de cellophane.

L'étude de cette évolution devait nous permettre de préciser les modifications des diverses fonctions du rein, sous l'influence du syndrome hypertensif créé, par rapport à leurs valeurs témoins précisées auparavant dans les mêmes conditions, par les mêmes méthodes, chez les mêmes animaux.

Avant d'apporter nos résultats, obtenus à partir d'épreuves fonctionnelles impliquant l'activité maximale du parenchyme rénal, nous regrouperons quelques données de la littérature concernant la pathogénie de l'hypertension artérielle expérimentale d'origine rénale, avant d'envisager les travaux se rapportant aux conséquences fonctionnelles.

Chapitre I

HYPERTENSION ARTERIELLE D'ORIGINE RENALE CONSIDERATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Notre but n'est pas d'essayer de faire le tour de cette question, ni de prendre parti en ce domaine, mais de situer notre technique par rapport à quelques considérations physiopathologiques.

Les travaux de GOLBLATT, ont apporté, en 1934, la preuve expérimentale de la responsabilité du rein dans la genèse de certaines hypertensions artérielles; ses expériences montrèrent qu'une altération rénale unilatérale pouvait être à l'origine d'un syndrome hypertensif.

PAGE (131, 131 bis) dès 1939, souligna, lui aussi, le rôle du rein et apporta une technique de création d'hypertension artérielle expérimentale chronique par encapsulation du rein dans la cellophane. Indépendamment des travaux de PAGE, HERMANN et JOURDAN (92) rapportaient, eux aussi, en 1940, des résultats analogues par une technique voisine.

En fait, comme le souligne GOLBLATT dans plusieurs publications (57, 59, 60, 62) diverses agressions rénales, parmi lesquelles celles qui réalisent une ischémie du parenchyme sont les plus exploitées, entraînent une hypertension artérielle chronique, opinion partagée par GREENWOOD (74) et GOVAERTS (71). Cette ischémie est manifeste dans les hypertensions artérielles expérimentales créées par sténose de l'artère rénale (ligature partielle ou pose d'une pince spéciale sur le pédicule) mais elle existe probablement lors de l'encapsulation rénale, qui limite en effet l'expansion du parenchyme liée à l'hypertrophie compensatrice secondaire à la néphrectomie contralatérale.

Un autre fait important dans l'étude de l'hypertension d'origine rénale fut souligné en 1945 par PICKERING (135). Il montra, en effet, que ce type d'hypertension artérielle se caractérisait par deux phases évolutives distinctes : une première phase dite d'installation, de quelques semaines, à bien dissocier de la seconde, celle du passage à la chronicité.

Il semble en effet que la phase initiale soit sous la dépendance d'un facteur humoral en relation avec une substance libérée par le rein ischémié. Le rôle éventuel du système nerveux à ce stade doit être écarté. Ni l'énervation du rein (COLLINS (33)), ni celle de l'artère rénale (PAGE (13)), ni la sympathectomie préalable (HEYMAN (94)), ni la section du splanchnique (GOLBLATT et GROSS (58)) n'empêchent le développement de l'hypertension. Celle-ci apparaît également chez le Chien spinal chronique; KANEKO et PAGE (98) insistent ainsi sur le déterminisme humoral de la phase initiale.

D'ailleurs DICKER (39) en 1937, avait montré qu'un rein ischémié produisait une substance hypertensive, en utilisant la technique de la greffe de rein au cou d'animaux binéphrectomisés. De nombreux auteurs vérifièrent que le sang veineux provenant d'un rein ischémié était doué de propriétés vasoconstrictives, alors que le sang veineux rénal normal en était totalement dénué (BRAUN-MENENDEZ (19, 20), HOUSSAY (96), GOVAERTS (71)). Et si leurs techniques de mise au point furent différentes, les conclusions de KOLETISKY (102, 103), TAQUINI (160) et MULROW (122) furent identiques.

Cette substance hypertensive fut identifiée comme étant la rénine; le rénoïl, substance hypertensive présente dans le rein ischémié, décrite par HACS (81) étant des points de vue pharmacodynamique, immunologique et enzymatique identique à la rénine.

Les études histologiques récentes ont montré que cette rénine est une globuline sécrétée par les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire. Ce fait suggéré dès 1944 par GOORMAGTIGH (64) a en effet été confirmé par les travaux de EDELMAN (42), HATT (87, 89), TOBIAN (163), DEVENY (38), OBERLING (125) et HESS (93) qui ont tous décrit dans ces cellules des granulations dont le contenu serait cette rénine ou un de ses précurseurs.

La rénine n'est cependant pas douée, en elle-même, d'un pouvoir hypertenseur et l'on sait qu'elle agit, par son action protéolytique, sur une protéine du groupe des α_2 globulines du plasma : l'hypertensinogène (précurseur plasmatique) qu'elle transforme en hypertensine (ou angiotensine) substance vasopressive ...

Cependant, si la connaissance du système rénine-angiotensine, constitue un fait fondamental, et en qui certains auteurs comme GOLBLATT et HAAS (80) ont voulu voir une explication de tous les faits observés, nous devons rendre hommage à PAGE (130) qui avait bien souligné, dès 1939, que " le pouvoir (ou rôle) de la rénine dans l'hypertension artérielle rénale expérimentale n'était ni prépondérant, ni unique, puisque les effets presseurs de cette rénine s'épuisaient vite ".

Des travaux postérieurs sont en effet venus confirmer cette disparition de la substance vasopressive au cours de l'évolution du syndrome hypertensif : GOVAERTS et VERNIORY (67, 68) et ceci dès la deuxième semaine suivant le début de l'hypertension, comme l'affirment KOLETISKY et PRITCHARD (102).

PRITCHARD (137) confirme par ailleurs que " le matériel vasopresseur

a tendance à disparaître du sang entre 1 et 3 semaines après le clampage de l'artère rénale et, qu'au delà, la recherche de l'activité vasopressive du plasma est négative ". Il considère lui aussi " que le niveau de la substance vasopressive n'est pas en lui-même le facteur déterminant dans le maintien d'une hypertension artérielle rénale chronique ".

Cette opinion est également celle de REGOLI (140), TAQUINI (160) et BLAQUIER (16) qui ont observé que " la rénine, recherchée systématiquement chez des chiens en état d'hypertension artérielle d'origine rénale, était à un taux normal, ou à peine plus élevé que chez des animaux témoins ". L'explication tient sans doute dans ce fait que GROLLMANN (76) avait discuté en 1946, et selon lequel à une phase humorale primitive devait succéder une deuxième phase d'hypertension artérielle chronique dont la pathogénie s'avérait plus discutable.

Or, comme le constate PICKERING (135) c'est au cours de cette deuxième phase, dite chronique, que l'on peut le mieux se rapprocher du syndrome hypertensif essentiel humain, car à ce stade apparaissent les modifications anatomopathologiques caractéristiques, que KOLETSKY (100) a décrites d'abord simplement sous forme de lésions glomérulaires, avant d'en préciser l'évolution vers la nécrose fibrinoïde des artéριοles (103). HATT (86, 88) note aussi la précocité des altérations pariétales artériolaires dues à une périnéphrite scléreuse, que le microscope électronique lui a permis d'observer.

A son deuxième stade chronique, l'hypertension est sûrement maintenue par un facteur extra-rénal (FLOYER (49)) puisque, comme le remarquent GROLLMAN (75) et OGDEN (126) chez le Chien, même la néphrectomie du rein ischémié ne supprime plus l'hypertension si elle est faite après le troisième mois.

Malgré l'opinion de FASCILOLO (48) qui pense que les glandes surrénales ne sont pas indispensables à la constitution d'une hypertension artérielle rénale expérimentale, il semble, comme l'ont montré BLALOCK (14), COLLINS (34), PAGE (129) et DUMONT (40) que ces glandes soient en fait nécessaires. Mais leur rôle apparaît indirect; c'est celui qu'elles exercent pour maintenir l'organisme dans un état tel qu'il puisse répondre par une hypertension artérielle à une ischémie rénale, et ceci sans doute par le biais de l'équilibre hydroélectrolytique.

Il est un fait acquis qu'il existe des modifications de l'équilibre hydroélectrolytique chez les animaux en hypertension rénale expérimentale : en effet, GROLLMAN et SHAPIRO (76) ainsi que LEDINGHAM (111) ont montré que le volume des liquides extra-cellulaires est bien souvent augmenté.

Le Na se trouve en quantité anormale dans les tissus des animaux hypertendus expérimentalement, comme l'ont démontré les travaux de LARAMORE et GROLLMAN (109) au cours d'une étude portant pratiquement sur tous les tissus de l'organisme, alors que MUCIO et coll. (121) ont précisé qu'il s'agissait surtout d'une augmentation du sodium intra-cellulaire. Effectivement, ce cation passe en quantité anormalement élevée dans le secteur intra-cellulaire

(ESCOUSSE (45) et CIER et coll. (30, 31)) chez le Rat.

Cependant, les mesures du sodium total échangeable, au cours de l'hypertension spontanée de l'Homme, n'ont jamais montré une augmentation statistiquement significative. C'est pourquoi certains auteurs ont pensé que la rétention de sodium pourrait ne porter que sur un secteur limité, cette rétention étant alors de détermination difficile par les méthodes d'analyse globale.

Ce secteur limité semble être représenté par les parois vasculaires elles-mêmes. En effet, chez les animaux rendus expérimentalement hypertendus, en particulier à la suite d'ischémie rénale, de nombreux auteurs ont pu mettre en évidence une surcharge sodée à ce niveau (TOBIAN et coll. (164), MILLIEZ et coll. (119), GRAVILESCU (72), BRIOT et BAILLET (23), KOLETSKY (101), MARINI (116)).

Ainsi la rétention sodée, en particulier intra-cellulaire pourrait-elle être un des facteurs de maintien de l'hypertension artérielle en phase chronique. Le mécanisme de cette rétention est probablement lié, partiellement au moins, au facteur hormonal cortico-surrénal.

BOHR (18) a précisé que le système rénine-angiotensine lui-même pouvait avoir une action au niveau du cortex surrénal. Les perfusions de rénine ou d'angiotensine faites par DAVIS et coll. (35) chez le Chien, par LARAGH (107, 108) et GENEST (54) et leurs collaborateurs chez l'Homme porteur d'une hypertension maligne, ont provoqué une diminution de la diurèse sodée, tandis que la sécrétion d'aldostérone était augmentée. Les mêmes résultats ont été obtenus par GROSS et ses collaborateurs (77) chez le Chien, le Chat, le Rat et l'Homme.

LAIDLAW (106) a pu ainsi rapporter les perturbations de l'équilibre hydro-minéral à un hyperaldostéronisme, dont PASQUALINO (133) a pu isoler les images histologiques dans les surrénales de rats hypertendus par la méthode de GOLBLATT. Alors que BESCH (12) retrouvait un taux de cortisol et d'aldostérone plus élevé chez les chiens expérimentalement hypertendus.

Ainsi, un facteur hormonal cortico-surrénal semble exister dans la pathogénie de la rétention sodée trouvée dans l'hypertension.

Cette rétention sodée entraînerait une augmentation des chiffres tensionnels en agissant au niveau des artérioles et en produisant une véritable vasoconstriction. En effet, le passage du sodium dans le compartiment intra-cellulaire (CIER et coll. (31)) entraîne une altération du gradient de concentration du Na et du K entre les cellules musculaires lisses et le milieu intérieur, et pourrait être à l'origine de modification de la réactivité vasculaire périphérique dans le sens d'une hypertonie. De nombreux auteurs expliquent l'hypertension par une hyper-réactivité des fibres musculaires aux agents vaso-constricteurs qui entrent en jeu normalement dans l'organisme. TRIPOD et BEIN (167) ont ainsi observé que, chez le Rat en hypertension rénale expérimentale, le pouvoir vaso-constricteur de l'adrénaline était plus grand que chez les animaux témoins.

Il nous faut donc constater, comme le souligne LAGRUE (105) que si "l'hypertension artérielle d'origine rénale doit être considérée comme un fait solidement établi. à la fois sur le plan clinique et le plan biologique, bien des inconnues demeurent encore quant à son mécanisme précis".

Nous devons souligner également qu'elle diffère certainement de l'hypertension essentielle humaine, non seulement par son étiologie, mais aussi par certains faits métaboliques, en particulier l'absence de rétention sodée : en effet, l'hypertension primitive de l'Homme ne s'accompagne qu'exceptionnellement de l'augmentation du sodium total échangeable. Il n'est pas impossible cependant qu'il existe un trouble de la répartition du Na.

Il n'en reste pas moins que l'hypertension artérielle expérimentale d'origine rénale s'impose par ses résultats; VERNEY (170) a souligné la montée rapide (4 à 5 jours) de la pression artérielle chez le Chien après une ischémie rénale, et RICHARDSON (141) ainsi qu' OLMSTEDT (128) ont précisé que la pression artérielle moyenne demeurerait augmentée de plus de 20 mm de mercure.

Divers travaux, dont ceux de BRAUN-MENENDEZ (21) et de FASCIOLO (47) ont enfin montré que " l'élévation de la pression moyenne du sang dans l'organisme du Chien, était bien plus importante lorsque l'action hypotensive du rein controlatéral était supprimée par néphrectomie de celui-ci".

Quant aux modifications fonctionnelles rénales apparaissant au cours de cette hypertension, elles font l'objet de quelques travaux dont nous allons essayer de faire un bilan.

Chapitre II

DONNEES DE L' EXPLORATION FONCTIONNELLE DU REIN DANS L' HYPERTENSION ARTERIELLE D' ORIGINE RENALE

Les méthodes proposées pour l'exploration fonctionnelle du rein sont très nombreuses.

Homer W. SMITH (152, 153) apparaît comme un précurseur parmi les auteurs ayant permis l'élaboration d'un ensemble de méthodes susceptibles de fournir des données quantitatives valables sur les diverses fonctions physiologiques du néphron. HAMBURGER et ses collaborateurs (82), TRAEGER à Lyon (165, 166) développèrent en France ces techniques.

Leurs méthodes sont assez nombreuses : elles comportent en particulier l'étude de l'élimination rénale des petits ions et l'investigation de la fonction rénale par la méthode des clearances ...

A ce propos, il est important de noter que si quelques travaux consultés font état des résultats des clearances rénales chez les animaux normaux, fort peu en fait traitent des modifications apportées par une hypertension artérielle expérimentale.

LES DONNEES CHEZ LES ANIMAUX NORMAUX -

a) Les clearances glomérulaire et tubulaire.

Cette connaissance des chiffres normaux des clearances glomérulaire et tubulaire étant nécessaire pour juger de leurs éventuelles variations, nous citerons quelques travaux s'y rapportant.

Toute une série d'expérimentations différentes ont été effectuées chez le Rat, le Lapin et le Chat : De JONGH (37), BINET (13), HARTH (85), MARRO (117), PETERS (134) qui ont tous insisté sur la valeur "exploratrice" des résultats apportés par une étude simultanée des clearances glomérulaire (de l'inuline) et tubulaire (acide para-amino-hippurique ou PAH). Cependant, toute

extrapolation à partir de ces résultats doit être exclue. FRIEDMAN (52) a bien souligné, en effet, que le flux plasmatique rénal, par unité de poids de tissu excrétoire, était par exemple plus grand chez le Rat que chez les autres animaux.

Pour les valeurs des clearances chez le Chien normal, les travaux consultés font surtout état d'études portant sur le Chien anesthésié. Or nous savons avec WHITE (175) que le penthiobarbital bloque de nombreux effets stimulant le transfert du PAH, et nous pensons avec PETERS (134) qu'une technique sans narcose, n'interférant donc pas avec les fonctions rénales, est bien préférable.

Malgré tout, les travaux de CHINART (26), GHIOTTO (56), GREENLAW (73) et GAGNON (53) ont le mérite de préciser les modalités des épreuves utilisant simultanément des substances glomérulaire (inuline), et tubulaire (PAH). Quant à ceux de HENNING (91), BERT (11) et ELLIOTT (44) donnant les valeurs des clearances de l'inuline et du PAH chez le Chien normal, ils nous ont servi de base de comparaison pour l'interprétation de nos résultats. Intéressants sur le plan comparatif furent aussi les travaux ayant étudié, chez le Chien, le fonctionnement séparé des deux reins, car si BABICS (7) notait plutôt une activité identique pour les deux organes, en dehors de quelques variations individuelles, SIMON (150) constatait quant à lui que la fonction des deux reins n'était généralement pas semblable tant du point de vue de la diurèse que de la composition de l'urine.

Mais c'est sans doute le travail de ASHEIM (4) qui est le plus intéressant. Il regroupe en effet et analyse les résultats de HOUCK (95) obtenus sur 75 chiens femelles normaux, de KUBICEK (104) sur 32, de STAMLER (156) sur 6 et de KOLBERG (99) sur 11 chiens femelles. Cette étude critique souligne, en effet, la variabilité extrême des résultats et l'on s'accorde à penser que ces clearances ne sont peut être pas pleinement satisfaisantes. Cette opinion rejoint bien celles de BERT (11), BRODWALL (24), BALINT (10) et AMERIO (1) qui pensent que ces épreuves pourraient exprimer, parfois assez mal, les valeurs physiologiques réelles des néphrons et surtout de l'ensemble des néphrons.

b) Le Tm PAH = fonction tubulaire de sécrétion.

C'est pourquoi le choix de certains auteurs s'est porté sur l'étude des capacités maximales du fonctionnement rénal, en particulier capacité maximale de sécrétion du PAH = Tm PAH.

SMITH (151) en 1951, a donné la valeur du Tm PAH calculé d'après les résultats de divers rapports sur plusieurs séries d'observations. KOLBERG (99) apporte des résultats recueillis sur 11 chiens, ROSSOW (142) insiste sur le fait que ce Tm PAH est la seule donnée valable sur le plan interprétatif. Mais c'est STOREN (157) qui, après avoir codifié un niveau de saturation tubulaire à 27,4 mg p. 100, a apporté une série de précisions sur les valeurs de ce Tm PAH. La valeur moyenne trouvée pour des chiens d'un poids variant de 14 à 19 kgs se situait à $0,743 \pm 0,081$ mg/min./kg. STOREN insiste de plus sur l'importante diminution (26,5 p. 100) de ce Tm PAH chez les chiens anesthésiés au penthiobarbital (valeur moyenne des Tm $0,546 \pm 0,072$).

c.) Le TmG fonction tubulaire de réabsorption.

La fonction tubulaire de réabsorption a été encore moins étudiée que les autres fonctions du néphron et il est étonnant que l'étude de cette fonction rénale, pourtant essentielle, n'ait pas inspiré plus d'auteurs.

Pourtant, l'épreuve de mesure de la capacité maximale de réabsorption du glucose (TmG) fournit un bon moyen d'étude de cette fonction.

Codifiée par GOVAERTS (69, 70) cette épreuve, d'un mode expérimental certes assez délicat, est cependant parfaitement réalisable et d'interprétation valable. De plus, comme le souligne BRODWALL (24) "TmG et Tm PAH comparés sont des bases d'étude de la fonction rénale très intéressantes et satisfaisantes".

L'étude théorique des modalités de réabsorption du glucose permet de prévoir qu'à concentration plasmatique croissante, et donc à filtration glomérulaire croissante, on aboutit à une saturation des capacités tubulaires. A partir de cette saturation, l'excrétion du glucose doit devenir parallèle à la filtration.

Un accord très correct entre ces données théoriques et les résultats expérimentaux a été souligné par DECSI (36) chez le Lapin, et par HELLMAN (90) chez le Chien.

Il faut, en outre, souligner la précocité de la saturation du système de transport rénal du glucose (BURGEN (25)) et rappeler les travaux de CHINARD (27, 28). Etudiant le sort du glucose, marqué au C₁₄, dans le rein de chien phloridziné, il montre que 98 p.100 du glucose injecté dans l'artère rénale se retrouvent dans le plasma veineux. Ceci démontre que les cellules rénales ne retiennent pratiquement pas de glucose, ce qui ne fait que confirmer la valeur du TmG. (DZURIK (41)).

Quant aux valeurs numériques de référence, elles seront empruntées aux travaux de GOVAERTS chez le Chien, à ceux de SHANNON et FISHER (147) et à ceux de SHANNON et FARBER (148).

Ces derniers ont obtenu des valeurs de TmG entre 206 mg/min. et 340 mg/min. pour des chiens dont le poids s'étalait entre 14 et 26 kgs.

d.) Les modifications des fonctions rénales dans l'hypertension artérielle expérimentale.

Deux techniques principales ont été employées pour provoquer une hypertension :

- . soit le clampage partiel de l'artère rénale, selon la technique de GOLBLATT, réalisant ainsi une baisse de la pression de filtration et une hypertension artérielle secondaire d'allure assez aiguë.

- . soit des méthodes d'ischémie rénale, dérivées du principe de PAGE et qui, par encapsulation ou un moyen proche, créaient une gêne définitive de la circulation du rein et secondairement induisaient une hypertension artérielle chronique.

Sur les animaux ainsi hypertendus, l'étude des modifications éventuelles des fonctions glomérulaires et tubulaires a été réalisée par la méthode des clearances.

Comme l'a bien noté GUILLERMIN, les clearances glomérulaires semblent peu touchées par de faibles modifications de la pression artérielle :

- après une striction légère de l'artère rénale, on ne note pas de chute détectable de la filtration glomérulaire (clearance de l'inuline) tant que la pression de perfusion conserve une valeur égale ou supérieure à 100 mm de mercure (SHIPLEY et STUDY (149), HUELLER SURTSIHIN (97)).

Si la pression artérielle baisse au-dessous de 100 mm de mercure, la clearance de l'inuline diminue alors rapidement (SELKURT et HALL (145)). La constance du flux glomérulaire, jusqu'à une pression artérielle intra-rénale de 100 mm Hg, a été attribuée à la baisse du tonus des artéioles afférentes, les artéioles efférentes augmentant au contraire leur résistance à l'écoulement du sang, en une véritable auto-régulation du fluide intra-rénal (ASTOIN (5), WAUGH (172), FOLKOW (50), HARDIN (83), STAHL (154) et BALINT (8)).

Mais quand la pression artérielle s'abaisse au-dessous de cette valeur, les phénomènes de régulation sont submergés (SELKURT (145), SHIPLEY (149)) et les résultats des épreuves fonctionnelles sont alors altérés. Il est plus que probable que lors d'augmentation de la pression artérielle générale des phénomènes identiques se produisent. STAMLER (156) apporte d'ailleurs des précisions en ce sens. ASTOIN (6) observe que lors des compressions graduées de l'artère rénale, on peut, chez le Chien, déterminer "des zones de régulation parfaite du flux sanguin rénal, des zones de régulation relative et enfin des zones d'absence de régulation". En utilisant le taux d'extraction du PAH (= E. PAH) comme base d'étude, on observe alors que cet E. PAH reste pratiquement normal, ou peu diminué, tant que le flux sanguin rénal se maintient entre 100 et 70 p. 100 de sa valeur de base (soit un abaissement de 100 à 35 p. 100 de la pression de perfusion).

Par la technique du "stop-flow", ASTOIN précise encore, les zones fonctionnelles rénales touchées par la baisse de la pression de perfusion. En effet le PAH étant extrait uniquement par le cortex rénal, son extraction correspond à la fraction corticale de la circulation rénale. Aussi bien, si lors d'une compression de l'artère rénale, l'abaissement du flux sanguin rénal à 70 p. 100 de sa valeur n'entraîne aucune modification de l' E. PAH, c'est qu'il y a diminution dans une proportion identique à la fois des fractions corticale et non corticale de la circulation rénale. Et si l' E. PAH baisse pour une chute de plus de 70 p. 100 du flux sanguin rénal, c'est qu'il y a alors ischémie corticale prédominante.

HARTH (85) apporte aussi dans ses travaux, la notion d'une corrélation étroite, mais de sens opposé, entre l'excrétion du PAH et l'irrigation rénale.

Chez les animaux en état d'hypertension artérielle chronique, il semble en revanche que la fonction glomérulaire soit réduite (THORN (161)). Chez le Chien uninephrectomisé, et dont l'autre rein était encapsulé dans une enveloppe de gaze imprégnée de collodion, COLLINGS et SWANN (32) ont fait état d'une diminution de près de 50 p. 100 de la vitesse de filtration, et d'une diminution parallèle du flux plasmatique rénal de 60 p. 100 de la valeur de contrôle. SWANN et RILEY (158), chez des chiens ayant subi la même agression que ceux de COLLINGS, observèrent que le volume sanguin rénal était réduit à 18 ml p. 100 g. de tissu rénal, dans le rein encapsulé, valeur à comparer au 31 ml pour 100 g.

chez le Chien normal hémiphrectomisé. SWANN précise que, si une réduction du volume sanguin rénal jusqu'à 21 ml pour 100 g. est pleinement compatible avec la vie, une réduction de 16 ml p. 100 aboutit à l'urémie fatale.

La baisse de la filtration glomérulaire est aussi retrouvée par WHITE et SHAMBI (175) qui, au moins chez des Rats hypertendus par un régime sans choline ni potassium, ne notent cependant pas de corrélation entre l'abaissement de la filtration glomérulaire et la sévérité de l'hypertension artérielle.

Ils pensent quant à eux que la chute de filtration glomérulaire, malgré un flux plasmatique rénal presque normal, est due à des modifications de la membrane glomérulaire secondaire aux procédés expérimentaux.

Certes, chez les rats hypertendus par encapsulation ou clampage de l'artère rénale, KOLETISKY (100) a observé des lésions glomérulaires variées, allant vers l'épaississement de la paroi et la diminution du calibre des artéioles périphériques. Le tout aboutissant à la nécrose fibrinoïde des artéioles, décrite en 1964, (KOLETISKY et RIVERA VELEZ (103)). Ces lésions pourraient être dues à un "surmenage" du rein essayant de maintenir des fonctions normales malgré l'hypertension artérielle.

Mais l'ischémie du rein en hypertension artérielle chronique pourrait, elle aussi, expliquer les altérations des fonctions glomérulaires et surtout tubulaires du néphron se faisant vers une baisse de la clearance du PAH. Mac INTOSH et HUANG (114) en soumettant, *in vitro*, des tranches de rein à une anoxie progressive, ont obtenu, après une période d'exaltation de la fonction du tubule, des lésions secondaires créant une baisse de la valeur fonctionnelle et, après 2 à 4 heures, un abaissement considérable de la propriété tubulaire de fixer le PAH.

COLLINGS et SWANN (32) chez des chiens hypertendus par encapsulation, ont de même observé une altération de la fonction tubulaire : le Tm PAH est d'abord abaissé, puis l'altération devient telle que le tubule perd toute possibilité d'excrétion ou de transfert du PAH au niveau du rein encapsulé, tout au moins après un très long délai d'évolution.

Les altérations fonctionnelles des clearances glomérulaire et tubulaire, ainsi que l'abaissement du Tm PAH, sous l'influence d'une hypertension artérielle, pourraient trouver encore un début d'explication dans les travaux de BOCK (17). Etudiant l'action de l'hypertensine II sur les clearances du PAH et de l'inuline, il observe au cours des perfusions une baisse transitoire de ces deux clearances en même temps que la pression artérielle s'élève. Il pense qu'il se produit une augmentation de la résistance vasculaire rénale, due surtout à une augmentation de la résistance périglomérulaire et qui expliquerait les modifications fonctionnelles observées.

La fonction de réabsorption tubulaire est sans aucun doute modifiée sous l'influence d'une hypertension artérielle expérimentale, mais très peu de travaux l'ont étudiée.

MALVIN (115) fait état d'une diminution des capacités maximales de réabsorption du glucose (TmG), parallèle à la baisse de la pression de filtration glomérulaire; mais c'est encore COLLINGS qui, avec ses 9 chiens hypertendus par encapsulation d'un rein et néphrectomie controlatérale, apporte les résultats les plus précis.

Il observe en effet chez ces animaux, légèrement anesthésiés au nembutal, une diminution de 50 p. 100 du TmG ainsi que du débit de filtration, ceci avec un abaissement de 60 p. 100 du flux plasmatique rénal, déterminé par la clearance du PAH.

Il semble cependant que les expériences citées, et en particulier les quelques travaux sur les capacités maximales de sécrétion et de réabsorption rénales dans le cadre de l'hypertension artérielle expérimentale, ne soient vraiment que les premiers fondements d'une étude à laquelle nous nous proposons donc de coopérer.

Pas plus que GUILLERMIN, ainsi qu'il le précisait dans sa thèse, nous n'avons la prétention, dans les pages qui vont suivre, d'apporter une réponse aux nombreux problèmes qui se posent encore. Mais nous tenons à exposer objectivement les résultats que nous avons recueillis au Laboratoire de Physiologie A de la Faculté de Médecine, en observant l'évolution de la fonction rénale pendant les diverses phases d'une hypertension artérielle expérimentale créée par encapsulation d'un rein dans la cellophane chez nos 7 chiens ainsi opérés.

Chapitre III

EXPERIMENTATION

LES TECHNIQUES. -

Le but de notre expérimentation fut donc de suivre l'évolution de la valeur fonctionnelle de l'ensemble du parenchyme rénal chez le Chien non anesthésié, au cours des diverses phases d'un syndrome hypertensif expérimental créé par ischémie rénale.

Il était important de disposer pour cela d'animaux chez lesquels il serait possible de pratiquer, sans le secours de l'anesthésie, des épreuves qui ne soient limitées ni par le temps ni par le nombre de prélèvements, et permettant d'étudier autant de fois que nécessaire le fonctionnement séparé de chacun des deux reins.

Il nous fallut pour cela mettre au point un certain nombre de techniques opératoires.

. Pour obtenir la récolte séparée des urines émises par chaque rein, la technique décrite par ARDISSON (3) dans sa thèse, fut utilisée. Consistant en un dédoublement de la vessie, chacune des deux néo-vessies étant abouchée à la peau, elle assurait en effet une séparation constante des urines et permettait un recueil continu ou répété sans l'aide d'aucune anesthésie.

. Pour faire apparaître le syndrome hypertensif, notre choix se porta sur la technique de PAGE (131, 132), technique d'encapsulation d'un rein dans la cellophane, créant une périnéphrite scléreuse.

Ce choix fut guidé :

- par la facilité de la réalisation technique de cette intervention,
- par la qualité de l'hypertension artérielle obtenue : progressive, bien supportée et atteignant des chiffres élevés,

- par l'expérience qu'en avaient nos Maîtres du Laboratoire de Physiologie de Lyon, puisque dès 1940, H. HERMANN, F. JOURDAN et J. VIAL avaient pratiqué des encapsulations rénales chez le Chien et confirmé les résultats de PAGE.

- enfin par notre expérience propre, acquise sous la direction de J.F. CIER, en coopérant aux travaux de LEBRE (110), GUILLERMIN (78), SANTUCCI (143) qui utilisèrent des animaux ainsi préparés.

Grâce à ces techniques il devenait vraiment possible de connaître l'évolution de la valeur fonctionnelle de chaque rein :

1) d'abord dans des conditions normales, avant toute hypertension artérielle,

2) après l'encapsulation d'un rein dans la cellophane, le viscère intact pouvant assurer une éventuelle suppléance fonctionnelle,

3) enfin, après ablation du rein intact, le viscère encapsulé, cause première de l'hypertension, étant alors lui-même soumis, ainsi que l'ensemble de l'organisme, à l'hypertension artérielle.

LE CHOIX DES ANIMAUX. -

La réalisation technique de la double vessie posant deux problèmes, celui du dédoublement et celui de l'abouchement, nous avons été amenés à utiliser des chiens femelles et de poids supérieur à 13 kgs.

. Chiens femelles : afin de ne pas être gêné par le pénis dans le premier temps opératoire d'une intervention par voie abdominale,

. De poids suffisant : pour que la vessie soit assez grosse pour être facilement séparée en deux.

Notre choix se porta sur des chiennes jeunes d'un poids moyen de 17 kgs, chiennes dont le caractère un peu plus doux que celui des mâles, nous permit un conditionnement aisé à des expériences prolongées sans narcose.

LES DIFFERENTS TEMPS OPERATOIRES. -

1 - La double cystostomie -

Le protocole, bien précisé par SANTUCCI, dans sa thèse, est le suivant :

. Sous intubation trachéale.

. Narcose au penthiobarbital sodique d'un chien femelle en excellent état général, maintenu à jeun pendant 24 heures.

. Incision abdominale médiane, sur une hauteur de 4 travers de doigt environ au-dessus de la symphyse pubienne.

. Mise en place d'un écarteur de GOSSET.

La vessie est alors extériorisée, plus ou moins remplie d'urine que l'on doit évacuer par ponction. On dissèque le col vésical en prenant bien garde à ne pas traumatiser les vaisseaux situés à sa face postérieure.

Une fois le col isolé, il est lié par un gros fil de Catgut (2 ou 3) puis sectionné au-dessus de la ligature.

Le sac vésical ainsi séparé de l'urèthre est fendu au bistouri, électrique de préférence, sur toute sa face antérieure rigoureusement au niveau de la ligne médiane pour bien respecter la vascularisation vésicale. On recherche alors les deux orifices urétéraux et on les cathétérise chacun par une sonde urétérale fine pour éviter leur lésion.

Les orifices ainsi repérés, l'on peut fendre sans risque la face postérieure de la vessie toujours rigoureusement sur la ligne médiane.

On se trouve alors en présence de deux lambeaux vésicaux dont la vascularisation symétrique est intacte. Chaque lambeau sert à reconstituer une néo-vessie, par suture bord à bord commençant par la région cervicale et laissant un orifice de un centimètre environ au niveau de ce qui fut le dôme vésical. La suture très soigneuse, afin d'assurer l'étanchéité (ceci est indispensable car la vessie est un organe intrapéritonéal chez le Chien) est faite en deux plans :

- un premier plan muqueux, par un surjet au catgut fin résorbable,
- un second plan musculeux, par un surjet au fil de lin assurant l'enfouissement.

On obtient ainsi deux tubes musculo-muqueux identiques, fermés chacun à une extrémité et dans lequel débouche chacun des deux urétéres. On pratique ensuite de chaque côté de la plaie pariétale, à 3 centimètres environ des bords, une boutonnière dans la paroi abdominale, de telle façon que la fixation à ce niveau de chaque néo-vessie n'entraîne pas de tension exagérée de celle-ci. La fixation soigneuse est assurée par trois ou quatre points au fil de lin sur le pourtour de cette petite incision. (*)

La fermeture de la paroi abdominale avec, en particulier, un plan péritonéal termine cette intervention.

Les suites opératoires en sont généralement simples, d'autant plus qu'un traitement antibiotique systématique est institué durant les six jours suivants l'intervention.

Dès la constitution des néo-vessies, on voit l'urine s'écouler par les cystostomies; elle sera d'ailleurs régulièrement évacuée par la suite, grâce à des sondages prudents, avec, si besoin est, lavage de la vessie avec une solution antiseptique. Au bout de 15 jours environ la cicatrisation est terminée et l'on peut commencer l'expérimentation.

(*) - La fixation de la néo-vessie à la peau, demande à être très soigneuse et particulièrement surveillée. Nous avons en effet perdu, dans un délai très court après cette première intervention, deux de nos chiennes dont la réascension d'une des néo-vessies vers l'intérieur de l'abdomen, à la suite du lâchage de "l'amarrage" à la peau, avait entraîné un épanchement d'urine dans les espaces cellulaires de la paroi abdominale et par là une infection chronique.

Le recueil des urines se fait complètement et sans résidu par la mise en place de sondes de Nélaton en gomme, de calibre 16, qui peuvent être éventuellement maintenues par des lacs passés autour de l'abdomen des animaux.

La tolérance de ces néo-vessies est généralement bonne; nous avons pu garder nos chiennes en moyenne plus de six mois, et certaines plus d'un an.

Un " nursing " est cependant nécessaire; les animaux furent maintenus dans les cages à claies de l'infirmierie du Laboratoire pour éviter la macération des téguments. Ils furent soumis pendant toute la durée de l'expérimentation à une surveillance de la température rectale deux fois par jour; un sondage fut aussi pratiqué deux fois par jour afin d'éviter une stase vésicale trop importante qui pouvait se produire chez certains animaux.

En effet, les orifices de cystostomie ont parfois tendance à se refermer au cours de l'évolution. D'autre part, grâce au tonus de la paroi vésicale ces néo-vessies sont relativement continantes. Mais lorsque la réplétion vésicale et la distension des parois sont suffisantes pour déclencher le réflexe de miction, celle-ci se produit forçant le tonus de ce pseudo-sphincter. Elle donne l'impression d'une miction volontaire contrôlée, d'autant plus que l'animal se met alors généralement en position de miction, ce qui diminue le tonus de ses muscles abdominaux.

De petites cures d'antibiotiques ont été entreprises dès l'apparition de signes infectieux (montée thermique) mais l'expérimentation fut alors suspendue pour la même période.

Moyennant ces soins aucune chienne ne présenta jamais le moindre escarre, ni infection urinaire grave.

2 - L'encapsulation rénale -

. Le choix du rein à encapsuler est déterminé d'après les résultats des épreuves fonctionnelles témoins. Si les réponses des deux reins sont équivalentes, le rein gauche est encapsulé car, plus bas situé dans l'abdomen, il est plus facile à extérioriser. Dans le cas contraire, l'encapsulation porte sur le rein dont la valeur fonctionnelle paraît la meilleure.

. Le protocole de l'encapsulation est le suivant :

La voie lombaire est utilisée. Après rasage de la région costo-lombaire du chien femelle anesthésié au penthiobarbital sodique, on pratique une incision à trois travers de doigt en dehors de la ligne des apophyses épineuses, et parallèle à celle-ci.

La masse musculaire para-vertébrale est contournée, la veine lombosurrénale, véritable "repère", est ligaturée. Le rein est alors extériorisé et libéré de la graisse périrénale.

L'encapsulation proprement dite, consiste à plier une feuille de cellophane autour du viscère (cellophane assez épaisse et résistante); au niveau des pôles rénaux, la feuille est enroulée sur elle-même à la façon des "papillotes", un fil de lin passé en ces deux pôles et serré fortement assure la fermeture. Le

pliage est fait de telle façon que les deux extrémités de la papillote soient placées sur le versant pédiculaire du pôle rénal.

Ainsi le rein est-il entouré complètement de cellophane par une enveloppe qui, ouverte seulement au niveau du pédicule, laisse celui-ci libre et non serré. Le contour de la capsule de cellophane est régularisé aux ciseaux, en prenant garde de ne pas laisser des angles trop aigus risquant de traumatiser les organes voisins (rate et masse intestinale).

Le rein encapsulé est alors réintégré dans sa loge, délicatement de façon à ne pas déchirer la capsule et sans torsion du pédicule.

La suture de la paroi est alors effectuée en trois plans. Une série de pulvérisations d'un pansement plastique (*) assurent le pansement occlusif de la plaie opératoire. Les suites sont généralement simples, avec parfois quelques lâchages des sutures, dus surtout au grattage de l'animal contre sa cage; des soins locaux banaux ont cependant toujours permis une excellente cicatrisation.

3 - La néphrectomie -

Le troisième et dernier temps opératoire est la néphrectomie du viscère sain.

Réalisée après le délai de constitution de la périnéphrite scléreuse et le temps nécessaire à la réalisation des épreuves fonctionnelles du deuxième stade de l'expérimentation, elle le fut selon la technique habituelle de néphrectomie par voie lombaire.

Généralement bien supportée, elle peut être suivie d'une hypertension artérielle maligne mortelle en 8 à 15 jours, mais une telle évolution est exceptionnelle (un seul chien : HERA la présenta).

Dans les cas favorables, le syndrome hypertensif qui avait déjà débuté à la fin du deuxième stade expérimental s'installe progressivement en quatre à cinq semaines et reste généralement bien supporté.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL. -

1 - Surveillance des animaux -

Afin de disposer de sujets d'étude très valables, nous pensons devoir insister sur les soins dont ont été entourés nos chiennes d'expérience; considérées comme des opérées, elles furent maintenues pendant toute la durée de l'expérimentation dans des cages à claies de l'infirmerie du Laboratoire. Là, sondages répétés, prise de température rectale, surveillance précise de l'alimentation et du poids, permirent de les maintenir dans un état physique très satisfaisant. Aucune de nos chiennes ne perdit du poids, mais au contraire nous avons observé une prise pondérale en fin d'expérience. Il faut signaler à ce

(*) Aérofilm (N.D.)

propos que, pour limiter des variations éventuelles du taux des substances endogènes circulantes dans la créatinine (FOURNIER (51)), nos animaux furent soumis à un régime aussi constant que possible.

Avant toute expérimentation nos animaux furent conditionnés, habitués aux locaux et au déroulement des épreuves, en particulier à la position de décubitus ventral, les pattes attachées par des sangles aux 4 coins de la table d'expérience. Grâce à ce conditionnement, qu'il est capital d'obtenir, les chiennes demeurent dans cette position parfaitement calmes, pendant 1 heure 30 et même davantage. Il est à noter que ce conditionnement fut toujours aisé à réaliser.

Enfin les épreuves fonctionnelles ne furent effectuées qu'après un délai minimum de 15 à 20 jours après chaque temps opératoire et suspendues en cas d'épisode thermique quelconque, ou tant que nos animaux étaient sous une thérapie antibiotique.

Si nous avons insisté sur ces points c'est que nous pensons qu'une expérimentation sur des animaux "chroniques" n'est valable que dans la mesure où les facteurs de variation (état général, conditions d'expériences ...) sont réduits à leur minimum et donc négligeables devant les variations apportées par les facteurs étudiés.

Etude de l'évolution de la pression artérielle :

. L'évolution de la pression artérielle fut étudiée tout au long de l'expérimentation par un moyen utilisé depuis longtemps au laboratoire et que GOLBLATT (61) a utilisé avec succès chez le Lapin non anesthésié. Il s'agit de la ponction transcutanée directe de l'artère fémorale, au niveau du triangle de Scarpa, qui permet un enregistrement grâce à un kymographe de LUDWIG. Celui-ci étant donné l'inertie du mercure du tube manométrique de l'appareil ne donne que la valeur de la pression artérielle moyenne; mais cette méthode nous a toujours permis de suivre l'évolution de la tension artérielle dans des conditions très satisfaisantes.

La nécessité de réaliser un conditionnement très soigneux de l'animal, avant tout enregistrement valable, doit être soulignée. Il nous faut noter en effet, très objectivement, qu'au cours de nos quatre années d'expérimentation, la seule petite difficulté fut celle de conditionner nos chiennes à se maintenir calmes dans la position de décubitus dorsal nécessaire à la prise de la pression artérielle.

Les enregistrements obtenus ont été cependant toujours de plus en plus corrects avec le temps; les phénomènes émotifs et d'adrélinino-sécrétion ne perturbant surtout que nos tracés de début d'expérimentation, ce sont donc nos chiffres témoins de pression artérielle qui peuvent être légèrement plus élevés que les valeurs réelles, et non ceux de la phase d'hypertension.

. Une deuxième modalité de surveillance de l'état vasculaire fut l'observation des fonds d'oeil de manière répétée et la prise de rétinophotogra-

phies effectuée dès l'apparition de signes précis d'hypertention artérielle (*). Ces examens s'effectuent sans le secours de l'anesthésie pour ne pas modifier les chiffres tensionnels et par là l'aspect du fond d'oeil.

2 - Mesure de la capacité maximale de sécrétion du Paraaminohippurate de Na : Tm PAH -

Conscient des critiques portées par plusieurs auteurs (BRODWALL (24), BALINT (10), AMERIO (1), GOMORI (63)) sur la valeur des épreuves de clearances, nous avons choisi comme base d'étude de l'évolution de la fonction rénale au cours d'une hypertension artérielle expérimentale, les épreuves de capacité maximale de sécrétion du PAH (Tm PAH) et de réabsorption du glucose (TmG).

Ces Tm PAH et TmG, comparés au filtrat glomérulaire, sont "un moyen d'étude très valable de la fonction de l'ensemble des néphrons" (BRODWALL (24) de chaque rein, puisque la préparation des animaux dans le premier temps opératoire (double cystostomie) permet de prélever les urines de chaque rein séparément.

a) Principe -

Comme le rappellent PAGET M. et LIEFOOGHE J. (132) le principe de la détermination du Tm PAH découle directement de l'équation caractéristique des substances sécrétées :

$$UV = FL + Ts$$

qui exprime que la quantité de substance éliminée dans l'urine UV (U étant la concentration urinaire de la substance, V le volume urinaire par minute) est égale à la quantité filtrée FL (F étant le volume du filtrat glomérulaire par minute, L la concentration de la substance dans le filtrat, égale à la concentration de sa fraction plasmatique libre) à laquelle s'ajoute la quantité sécrétée Ts (quantité transportée par sécrétion en 1 minute).

Une fois atteinte la saturation tubulaire, on obtient pour le PAH :

$$U_{PAH} V = FL + Tm PAH$$

où Tm PAH est la capacité maximale de sécrétion pour le PAH.

On en tire :

$$Tm PAH = U_{PAH} V - FL$$

Il est donc nécessaire et suffisant, pour déterminer le Tm PAH de connaître FL et UV.

(*) examens pratiqués dans le Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Militaire Desgenettes. Nous tenons à en remercier Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel THALABARD, Chef de ce Service, et Monsieur le Médecin Lieutenant VIGNAT.

L'épreuve nécessite donc l'injection simultanée d'une substance de filtration glomérulaire exclusive (inuline) et du PAH; mais on peut aussi connaître F par la valeur de la clearance de la créatinine endogène.

La mesure ne pourra commencer que si la concentration plasmatique du PAH est suffisante pour assurer la saturation tubulaire. Cette concentration dépasse 0,15 g. par litre et l'on peut considérer que la saturation est atteinte en toute certitude lorsque la concentration dépasse 0,40 g. par litre.

En effet LIPPMAN (112), STÖREN et ASHEIM (4) ont bien signalé la difficulté rencontrée pour réaliser la saturation tubulaire; aussi avons-nous utilisé les taux plasmatiques en PAH de l'ordre de 0,50 g. par litre assurant une saturation tubulaire, sans que se produise le phénomène de self-dépression du Tm PAH noté par SCHACHTER, mais sur des chiens anesthésiés (144).

La fraction plasmatique libre, ultra-filtrable, de para-amino-hippurate a été déterminée dans des expériences déjà anciennes (SMITH (151)). Trouvée chez le Rat à 96 p.100; chez le Chien, comme chez la plupart des mammifères, elle est habituellement de 78 p.100; c'est donc ce facteur 0,78 qui a été choisi pour corriger les concentrations plasmatiques et obtenir L.

Enfin, étant donné l'intensité de l'excrétion du PAH il est nécessaire de maintenir la concentration plasmatique du PAH au niveau voulu pendant toute la durée de l'épreuve; aussi après une injection de charge de para-amino-hippurate de Na qui amène la concentration plasmatique au taux recherché, avons-nous par une perfusion " dite d'entretien ", à débit constant, maintenu cette concentration à une valeur à peu près stable.

A NOTER :

1 - que la dose d'inuline à injecter en charge a été calculée en vue d'obtenir une concentration plasmatique optimale de 0.25 g/litre; l'espace de distribution de l'inuline étant de 20 p.100 du poids du corps, la quantité d'inuline à injecter est de :

$$0,25 \times \frac{20}{100} = 0,05 \text{ soit } 50 \text{ mg/kg}$$

2 - que pour la charge en PAH, il est souhaitable d'atteindre une concentration plasmatique d'au moins 0,40 g/litre pour assurer la saturation tubulaire. Mais l'espace de distribution du PAH étant d'environ 20 p.100 du poids du corps, et l'élimination urinaire commençant dès l'injection (comme nous l'avons bien vérifié) nous devons prendre un espace de distribution plus grand, que nous avons fixé arbitrairement à 40 p.100 du poids, valeur que devaient confirmer les données de l'expérience. En conséquence, la quantité de PAH à injecter est de :

$$0,40 \times \frac{40}{100} = 0,16 \text{ ou } 160 \text{ mg par kg}$$

3 - la perfusion continue doit assurer un apport compensant celui de la filtration :

. pour l'inuline, le remplacement par minute a été calculé par analogie aux chiffres trouvés chez l'Homme. Celle-ci est éliminée par filtra-

tion glomérulaire exclusive comme chez le Chien, et le débit de disparition du plasma est de 32 mg par minute pour une concentration de 0,25 g. par litre.

. Le PAH est éliminé à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire et nous savons de plus que 22 p.100 de sa concentration plasmatique restent liés aux protéines.

Le niveau de T_m atteint, le débit d'élimination est constant, il est de 80 mg par minute chez l'Homme. Par analogie, nous avons considéré que, pour assurer une saturation complète et une compensation des sorties, la perfusion continue devait assurer un débit équivalent, soit 100 à 120 mg de PAH par minute.

Les dosages de l'inuline et du PAH ont été pratiqués selon des méthodes photocolorimétriques classiques.

Pour l'inuline, la méthode utilise l'acide β indol acétique en milieu fortement acide, selon le protocole décrit par HEYROVSKY A. (*)

Pour le PAH, le dosage photocolorimétrique utilise le réactif de TREFOUEL comme principe colorant, selon le protocole décrit par SMITH et revu par BRATTON et MARSHALL.

- Mesure conjointe du filtrat glomérulaire par la clearance de la créatinine endogène -

Elle fut effectuée en même temps que la détermination de la clearance de l'inuline de façon à en comparer leur valeur.

Nous savons que cette méthode a été considérée comme d'intérêt certain par de nombreux auteurs, car elle ne nécessite aucune injection de substance exogène dans l'organisme et, BRIGANTI (22) qui l'a largement étudiée sur des sujets normaux ou atteints de diverses affections de l'arbre urinaire, en a largement souligné la signification par la concordance obtenue avec les clearances du mannitol et de l'inuline.

ANIKIN (2) la juge même préférable aux autres substances pour étudier simultanément des modifications des fonctions de filtration et de réabsorption rénale.

Aussi, malgré les suspicions de BALINT (9) qui ne la considère pas comme toujours très correcte, l'avons-nous largement utilisée tout au long de notre expérimentation.

Sa simplicité technique, que souligne MILLIEZ (120), l'absence d'introduction de substance étrangère dans l'organisme des animaux, la constance du taux de créatininémie peu influencée par le régime : FOURNIER (51), enfin la précision du dosage effectué à l'Autoanalyser Technicon en ont effectivement largement assuré la valeur.

Une seule petite restriction à sa signification peut cependant être faite. Les valeurs du filtrat glomérulaire mesurées par la clearance de l'inuline et

(*) Laboratoire de la Seconde Clinique Médicale - UNIVERSITE CHARLES - PRAGUE -

par celle de la créatinine endogène sont superposables sauf dans le cas où la diurèse est inférieure à 1 ml par minute. Ceci ne s'est d'ailleurs que rarement produit au cours de notre expérimentation puisque nos chiennes sont sous perfusion continue lors des épreuves de T_m PAH ou sous diurèse osmotique dans les mesures du T_mG .

Ainsi, dans la mesure où la diurèse se maintient à plus de 1 ml par minute, nous jugeons que la clearance de la créatinine endogène donne une bonne valeur du filtrat glomérulaire, et qu'elle est particulièrement intéressante pour étudier les modifications de la fonction de filtration nécessaire pour l'étude de la réabsorption rénale (elle a d'ailleurs été mesurée aussi lors des études du T_mG); c'est pourquoi elle fut choisie pour les calculs permettant d'obtenir le T_m PAH.

b) Technique -

Le chien à jeûn depuis 24 heures, mais correctement hydraté, est attaché en décubitus ventral sur une table présentant une trappe au niveau des orifices de cystostomie, et permettant ainsi, en plaçant des sondes de Nélaton en gomme, de calibre 16, de prélever les urines de chaque rein séparément.

L'animal ne fut jamais ni anesthésié, ni muselé de façon à ce qu'il puisse boire spontanément dans un récipient d'eau maintenu à sa portée pendant toute l'épreuve (et que le chien utilisa largement).

1 - Les solutions à injecter sont les suivantes :

- Pour l'injection de charge : inuline : 50 mg/kg de poids corporel
PAH : 160 mg/kg de " "

Soluté NaCl à 9 p.1000 : 8 ml /kg

La dissolution complète des produits est assurée et le pH vérifié.

- Pour la perfusion continue : inuline : 110 mg/kg de poids corporel
PAH : 500 mg/kg de " "

Soluté NaCl à 9 p.1000 : 90 ml

Cette solution sera perfusée en une heure.

2 - Protocole technique :

a) recueil d'urines témoins droite et gauche : D_T et G_T prélevées pendant 20 minutes.

b) prélèvement d'un échantillon de sang témoin par ponction transcutanée d'une veine (saphène externe droite généralement). Le sang est prélevé sur héparine, dans un tube en matière plastique dans lequel il est centrifugé rapidement (ceci évitant les erreurs dues au gradient de concentration érythroplasmique pour le PAH).

c) par l'aiguille de la ponction, maintenue en place par une bande adhésive, on injecte la solution de charge à débit constant, en 10 minutes mesurées au

chronomètre.

d) à l'aiguille intraveineuse est alors adaptée la tubulure de la seringue de perfusion continue, celle-ci étant assurée par une pompe de perfusion sous un débit constant de 90 ml par heure. L'appareil de perfusion continue BRAUN "UNITA II" à seringues foulante et aspirante assure une continuité parfaite de la perfusion.

. on note soigneusement l'heure = T_0 .

e) à $T_0 + 10$ minutes : après avoir vidé et, éventuellement rincé les deux vessies, début du 1er recueil d'urines.

. prélèvement de sang : S_1 (4 cc, grâce à une aiguille de Mitchel placée généralement dans la veine saphène externe gauche et laissée à demeure, un rinçage au sérum physiologique évite toute coagulation dans cette aiguille, ce qui permet une "économie" importante de veine.

f) à $T_0 + 20$ minutes : fin du premier recueil d'urines : D_1 et G_1 ; les vessies sont soigneusement vidées ainsi que les sondes. On note les volumes d'urine.

. prélèvement de sang : S_1' (également 4 cc) recueillis dans le même tube que S_1 . La concentration du PAH dans le mélange des deux échantillons sanguins représente la concentration entre la 10^e et la 20^e minute).

. début du 2ème recueil d'urines.

g) à $T_0 + 40$ minutes : fin du 2ème recueil d'urines D_2 et G_2 . Les volumes sont notés.

. prélèvement de sang : S_2

. début du 3ème recueil d'urines.

h) à $T_0 + 60$ minutes : fin du 3ème recueil d'urines D_3 et G_3 . Les volumes sont notés.

. prélèvement de sang S_3

. rinçage des vessies avec une solution antiseptique.

Nous avons ainsi pu calculer le T_m PAH sur 3 intervalles, en vérifier la relative constance, préciser aussi l'absence de self-dépression entre U_1 et U_3 et obtenir par la clearance de l'inuline et celle de la créatinine endogène le filtrat glomérulaire indispensable aux calculs.

3 - Mesure de la capacité maximale de réabsorption du glucose T_mG -

Le protocole de détermination du T_mG fut mis au point après de nombreux essais techniques.

Notre base d'étude fut la technique décrite et utilisée par GOVAERTS (65, 65 bis, 66). Il avait précisé toute la valeur de la mesure de ce T_mG et en avait rappelé la technique au cours de deux conférences faites à la Faculté de Médecine de Lyon en Avril 1953 (69, 70). SHANNON et FISHER (147) et SHANNON et FARBER (148) ont les premiers appliqué la méthode au Chien.

Ces données, complétées par la connaissance du mécanisme de la réabsorption du glucose (BURGEN (25), CHINARD (27,28) et TAGGART (159)), nous permirent d'entreprendre une série d'études sur des chiens femelles à double cystostomie et en état d'hypertension rénale expérimentale, ceci dès 1963. Après une série de mesures du TmG en "épreuve aiguë" sur chien narcosé (Janvier 1963) et ne nous ayant donné que peu de satisfaction, c'est sur la chienne "chronique" EUTERPE que 6 mesures de TmG (Avril à Mai 1963) nous donnèrent des premiers résultats valables. Cette première technique utilisa une perfusion unique avec accélération initiale de la perfusion, selon la méthode employée par Madame REBOUL (139) et les dosages de glycémie furent effectués par la méthode classique ou par micro-méthode à partir de sang prélevé à la micropipette au niveau d'une légère incision du lobe de l'oreille (évitant la ponction veineuse).

L'observation des avantages et inconvénients des diverses méthodes permit l'amélioration de notre protocole dans une série d'épreuves de mise au point définitive sur un chien femelle HYGIE, préparé selon le mode opératoire décrit en Septembre 1964.

Certaines irrégularités étaient encore obtenues dans les valeurs initiales, pourtant élevées de glycémie; leur origine fut attribuée à une fixation du glucose soit par le foie, soit par les masses musculaires d'un animal à jeûn depuis 24 heures.

Aussi, selon le principe élayé par GOVAERTS, avons-nous tenu à conserver l'ingestion "per os" d'une solution glucosée, en début d'épreuve, celle-ci assurant la saturation hépatique et des masses musculaires. Cette ingestion nécessite un tubage, que le conditionnement permet sans grosse agitation de l'animal. Un délai de 30 à 35 minutes fut toujours respecté entre ce tubage et le début de l'épreuve proprement dite, ce pour assurer absorption et diffusion du glucose et éliminer aussi les effets d'une éventuelle "décharge d'adrénaline" lors du tubage.

La dose de charge injectée ensuite fut volontairement très importante et les glycémies initiales sont donc très élevées (11 à 12 g. par litre), ceci afin d'assurer une saturation extrême d'une part, et d'avoir le plus de points possibles pour le calcul du TmG, celui-ci étant déterminé pendant la période de régression de l'hyperglycémie.

Pour la même raison, une perfusion continue assure un maintien des dernières valeurs de glycémie au-dessus de 3 g. : elle augmente aussi le nombre de points de calcul et évite l'inflexion de la courbe des débits urinaires de glucose en fonction des glycémies (inflexion notée par GOVAERTS pour les glycémies basses).

Moyennant ces modifications, et avec les précautions prises, nous pensons pouvoir assurer une reproductibilité de nos épreuves et leur accorder une bonne valeur d'étude de la réabsorption tubulaire.

- Protocole de TmG -

Une chienne, au jeûne hydrique depuis 24 heures, est attachée, non musclée et non anesthésiée, sur la table d'expérience; un récipient rempli d'eau lui

permet de boire à discrétion pendant toute la durée de l'épreuve. Cette hydratation est nécessaire en raison de l'importante diurèse osmotique due aux solutions hypertoniques injectées.

1) ingestion par tubage d'une solution à 2,2 g. de glucose par kg de poids corporel dans 200 ml d'eau. On recueille les urines témoins : D_T et G_T , émises entre les 10° et 30° minutes après l'ingestion de soluté glucosé.

2) 30 à 35 minutes après le tubage :

a) prise de sang témoin par ponction d'une veine saphène externe par voie transcutanée après rasage; ce sang est recueilli dans un tube en matière plastique, hépariné et sur fluorure de sodium. Le plasma est séparé des globules par centrifugation.

b) par l'aiguille de ponction veineuse laissée en place et maintenue par une bande adhésive, on injecte la solution glucosée "de charge" à 4,15 g. de glucose par kg de poids dans 160 ml d'eau stérile. Cette solution est injectée sous un débit constant de 16 ml par minute (soit 960 ml/heure).

c) cette perfusion de charge terminée, on note le temps T_0 et le débit est réduit à 45 ml/heure. La composition de la solution glucosée "d'entretien" est la même que celle de la solution de charge.

3) à $T_0 + 3$ min. (temps mesuré avec précision au chronomètre) :

a) on prélève $S_1 = 6$ cc de sang veineux recueilli avec une aiguille de Mitchel au niveau de la veine saphène externe de la patte opposée à celle de perfusion. Le sang est toujours recueilli dans un tube en matière plastique hépariné et sur FNa.

b) les vessies ayant été soigneusement vidées, on recueille les urines.

4) à $T_0 + 11$ minutes :

a) on pratique le deuxième prélèvement sanguin : $S_2 = 6$ cc.

b) fin du premier recueil d'urines : D_1 et G_1 , vessies soigneusement vidées, sondes vides, et on note le volume exact. Ce sont les urines recueillies entre $T_0 + 3$ et $T_0 + 11$ soit pendant 8 minutes.

Début du 2ème recueil d'urines.

5) à $T_0 + 19$ minutes :

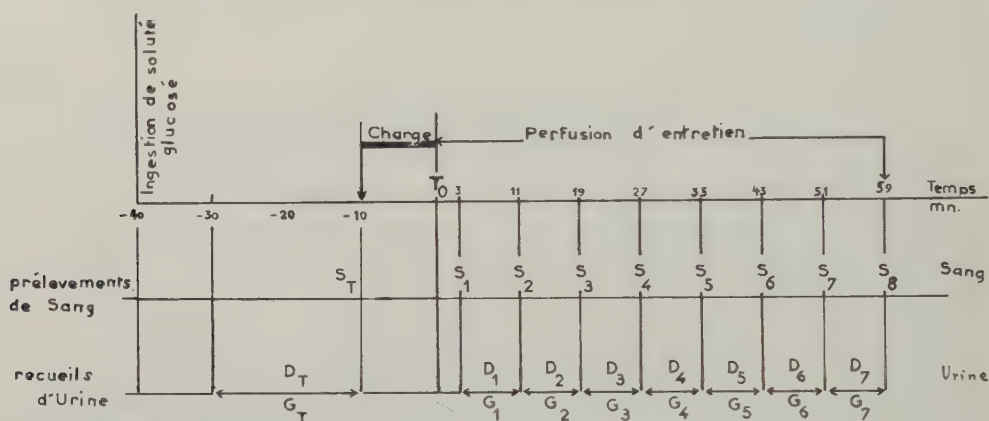
a) troisième prélèvement sanguin : $S_3 \dots$

b) fin du 2ème recueil d'urines : D_2 et G_2 , volumes notés.

6) Prélèvements sanguins et urinaires se poursuivent ensuite de 8 en 8 minutes.

$T_0 + 27$ minutes	:	$S_4 - D_3$ et G_3
$T_0 + 35$ "	:	$S_5 - D_4$ et G_4
$T_0 + 43$ "	:	$S_6 - D_5$ et G_5
$T_0 + 51$ "	:	$S_7 - D_6$ et G_6
$T_0 + 59$ "	:	$S_8 - D_7$ et G_7

Ce protocole peut être résumé dans le schéma suivant :



- Le dosage de la glycémie est effectué dans chaque échantillon de plasma après centrifugation précoce (car il existe un gradient de concentration erythro plasmatique lors d'aussi rapides variations de la glycémie) et l'on réduit également une glycolyse éventuelle.

Ce dosage est effectué après dilutions convenables par l'Autoanalyseur Technicon. Il faut noter que les prélèvements sanguins ont été pratiqués de telle façon que deux glycémies "encadrent" un recueil d'urines, on peut avoir ainsi une valeur moyenne de la glycémie (par la méthode graphique ou moyenne arithmétique) correspondant à chaque échantillon d'urine recueilli.

Nous avons ainsi obtenu plus de précisions qu'avec la méthode (essayée) consistant à pratiquer les prélèvements sanguins 1 minute avant le milieu de chaque période de recueil d'urine.

Nous devons signaler aussi que nos animaux, pour compenser la diurèse osmotique induite, ont toujours bu spontanément et en quantité au cours de nos épreuves de mesure du TmG (un équilibre hydrique satisfaisant eut été très difficilement réalisable chez des chiens anesthésiés).

- Le calcul de ce TmG fut effectué par une méthode graphique, d'après le principe suivant. L'élimination du glucose n'obéit pas, en effet, à la

théorie d'AMBARD, et elle n'est fonction que de la glycémie et de la filtration glomérulaire, celle-ci étant suivie d'une réabsorption de glucose dans la partie proximale du tube rénal. Pour un certain taux de la glycémie, correspondant à une valeur pour laquelle tous les néphrons sont saturés, la glycosurie apparaît et elle est au-delà proportionnelle à la glycémie (REBOUL (139), GOVAERTS (69)).

D'où l'équation :

$$U_G V = FP_G - TmG$$

ou $TmG = FP_G - U_G V$

où U_G = concentration urinaire en glucose

V = volume urinaire par minute

FP_G = quantité de glucose filtrée, F étant le filtrat glomérulaire, P la concentration de la substance dans le filtrat, égale à celle dans le plasma.

En principe, il serait donc nécessaire de déterminer FP et UV mais une méthode graphique limite les opérations à la détermination de UV . En effet, une fois le Tm atteint, les courbes FP et UV sont parallèles, puisque le TmG est une valeur constante.

Il suffira donc de déterminer la courbe UV en fonction de P_G (glycémie), c'est ce que réalise l'épreuve de GOVAERTS qui se déroule à glycémies décroissantes.

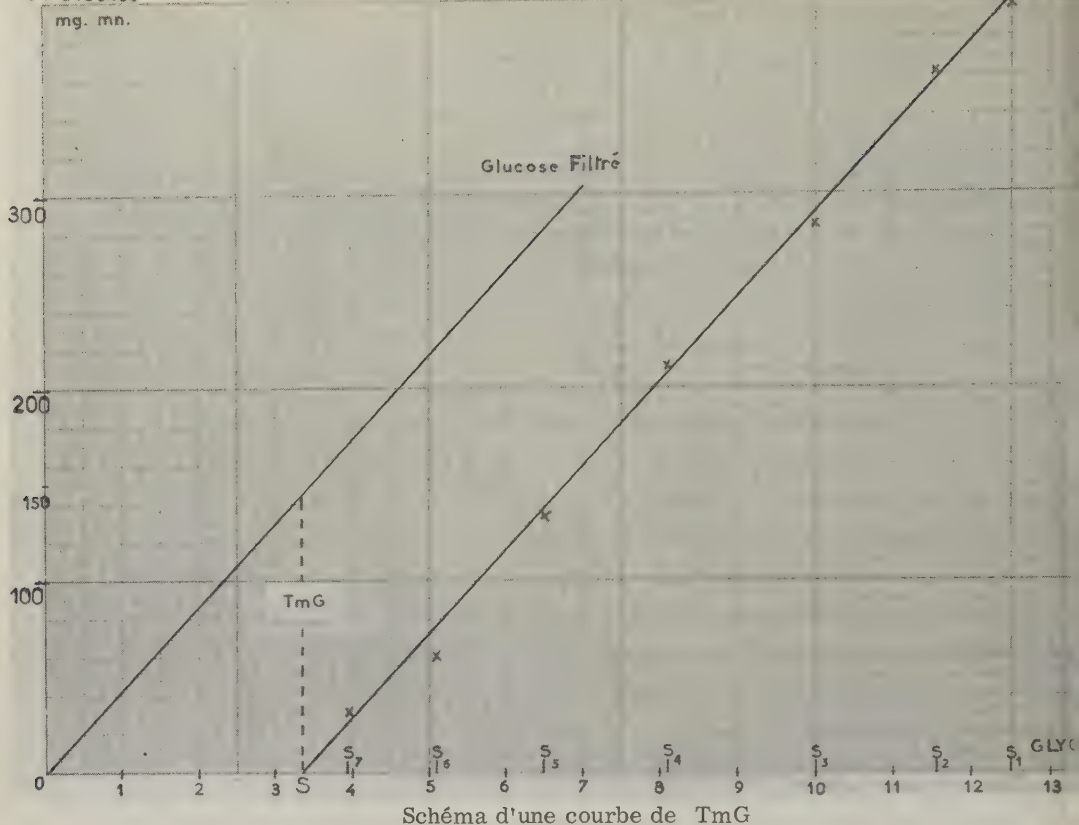
Nous avons effectué, dans la mesure nécessaire, une correction de la glycémie en fonction du temps, pour le retard dû à l'espace mort. En raison de l'importance de la diurèse ce temps de retard doit être considéré comme de l'ordre de la minute donc très court et la méthode graphique ou une règle de trois permettent une correction rapide.

Nous disposons ainsi de 7 points pour tracer la courbe ou droite, des débits glucosés urinaires en fonction de la décroissance des glycémies. La droite théorique tracée est la suivante : (voir page 44)

Elle donne :

1 . par son point de rencontre avec l'axe des abscisses la valeur du " seuil moyen " : taux théorique de glycémie pour lequel tous les néphrons seraient brusquement et simultanément saturés s'ils avaient tous la même capacité de réabsorption (et que nous devons opposer aux seuils minimum et maximum, correspondant respectivement au point de saturation des néphrons les moins ou les plus actifs).

2 . Le TmG , facilement obtenu par la mesure de la verticale menée de



ce seuil moyen entre la droite théorique et une parallèle à cette droite passant par l'origine et donnant la filtration glucosée.

- Nous avons enfin, au cours de toute notre expérimentation, dosé la créatinine endogène sur tous nos recueils sanguins et urinaires, ce qui permet de suivre l'évolution du filtrat glomérulaire au cours de l'épreuve d'une part, et d'une exploration à l'autre d'autre part. Le rapport entre filtrat glomérulaire et fraction glucosée filtrée a été intéressant à étudier. SHANNON et FISHER (147) déjà en 1938 avaient utilisé cette étude simultanée.

- CONDUITE GENERALE DE L' EXPERIMENTATION -

Nous avons préparé dix animaux répondant aux conditions déjà citées : chien femelle, jeune, en excellent état général, d'un poids suffisant et à qui nous avons fait subir les temps opératoires suivants :

- 1 - Double cystostomie après dédoublement de la vessie.
- 2 - Après une période de cicatrisation (très rapide chez le Chien) épreuves de conditionnement, puis séries des épreuves-témoins avec étude du TmG et du Tm PAH de chaque rein. Enregistrements répétés de la pression artérielle.
- 3 - Encapsulation du rein ayant la meilleure valeur fonctionnelle et, après une période de cicatrisation de 15 jours minimum, reprise des épreuves de TmG et de Tm PAH pour le rein normal et le rein encapsulé.

Contrôles répétés de la pression artérielle, pouvant déjà montrer une augmentation de la pression moyenne.

- 4 - Enfin néphrectomie du rein non encapsulé, suivie de la reprise des épreuves fonctionnelles et d'une surveillance du syndrome hypertensif qui s'accroît alors.

Sur ces dix animaux ainsi préparés nous devons noter que :

- quatre malheureusement sont morts :

. deux avant toute expérimentation (CORE et DEMETER) par infection due à une infiltration d'urine dans la paroi abdominale par lâchage de "l'amarage" d'une néo-vessie à la peau.

. une (HYGIE) au cours de la mise au point du protocole de détermination du TmG, la répétition des épreuves ayant sans doute, par la diurèse osmotique créée, entraîné un déséquilibre hydro-électrolytique.

. une autre enfin RHEA, d'occlusion intestinale précoce dans les suites d'une néphrectomie par voie abdominale; cependant les résultats des épreuves fonctionnelles et des examens pathologiques sont rapportés comme témoins d'évolution correcte pendant toute la période précédant la néphrectomie.

- six sont parvenus au stade ultime de notre expérimentation et leurs résultats seront exposés en détail.

- Les résultats des épreuves fonctionnelles seront donnés, avec la fiche signalétique de chaque animal, sous forme de tableaux. Ceux-ci regroupent les valeurs de filtration glomérulaire (mesurée par la clearance de la créatinine endogène), celles des TmG et des Tm PAH.

Pour le Tm PAH, seule la valeur obtenue dans le dernier intervalle de temps du protocole a été retenue.

L'évolution de la fonction glomérulaire et celles des fonctions tubulaire de sécrétion et de réabsorption seront en outre présentées sous forme de schémas pour deux animaux : FLORE, dont l'évolution fut typique et ARTEMIS qui ne développa pas d'hypertension et qui peut faire figure de témoin.

- RESULTATS EXPERIMENTAUX -

1 - Les animaux morts en début d'expérimentation -

- **Déméter** : chien femelle de 19,800 kgs
21.10.1964 : double cystostomie sous anesthésie générale.
25.10.1964 : l'état général s'altère, la température rectale est à
37 ° 5

- 27.10.1964 : apparition d'une importante infiltration d'urine dans les tissus de la paroi abdominale. Mise sous antibiotiques.
- 30.10.1964 : détérioration de l'état général : température rectale à 37°
- 1.11.1964 : Décès. La vérification anatomique confirme le lâchage d'une cystostomie.
- **Coré** : chien femelle de 15 kgs
- 10.11.1964 : double cystostomie selon la technique décrite. Vessie de petite taille.
- 13.11.1964 : infiltration d'urine dans les tissus par lâchage de la cystostomie température à 40°. Mise sous antibiotiques.
- 17.11.1964 : réintervention sur la cystostomie gauche : évacuation d'une poche pyo-urinaire.
- 20.11.1964 : température à 39° - récupération - mais apparition d'oedèmes des membres inférieurs - mise sous diurétiques + potassium.
- 9.12.1964 : Tm PAH sur chienne en phase infectieuse rénale probable - à titre de témoin dans ce cas :
8 mg/min pour le rein droit
7,5 mg/min pour le rein gauche
- 12.12.1964 : Azotémies : 2,6 et 2,8 g. par litre.
- 15.12.1964 : Après une phase de coma de 18 heures, mort de l'animal. L'autopsie retrouve des lésions pyoïdes autour de la cystostomie gauche.

Si nous avons rapporté les fiches de ces deux animaux, c'est pour souligner l'importance de tous les temps opératoires, particulièrement du premier, puisqu'il a été à l'origine du pourcentage le plus élevé d'échecs, et pour rappeler la nécessité d'une surveillance constante de ces animaux " chroniques ".

- **Hygie** : chien femelle de 12 kgs
- 1.10.1964 : double cystostomie, avec petite difficulté créée par un processus kystique des canaux galactophores dans la région de la ligne blanche. Suites simples sous antibiotiques.
- 12.10.1964 : début du conditionnement à la position de décubitus dorsal en vue de la surveillance de la pression artérielle.
- 14.10.1964 : séances de conditionnement aux modalités de l'expérimentation. Prise de pression artérielle 145 mm Hg
- 16.10.1964 : TmG 1 sur chienne à jeûn très calme
- 19.10.1964 : TmG 2 sur chienne restant calme du tubage à la fin de la perfusion continue.

- 23.10.1964 : TmG 3 sans incident
- 28.10.1964 : TmG 4
- 30.10.1964 : baisse de l'état général - température rectale à 36°8
début de la déshydratation et de l'anoxie
- 2.11.1964 : température rectale à 35°5 - hypotonie musculaire
anorexie rebelle - glycémie : 0,70 g.
- 3.11.1964 : mort de l'animal, la vérification anatomique découvre
un estomac dilaté avec aspect de sténose pylorique
serrée, sans cause précise.

La fiche de cet animal a été détaillée, elle aussi, pour deux raisons :

- . Il nous permet de mettre au point définitivement le protocole des épreuves de TmG.
- . La répétition de quatre de ces épreuves en 12 jours fut nocive, tout particulièrement, en raison du déséquilibre ionique induit par la diurèse osmotique. Aussi nos épreuves furent-elles par la suite plus espacées et une rééquilibration ionique entreprise après chacune d'elles avec, en particulier, ingestion de sels de K (*) le jour même et le lendemain d'une épreuve de Tm.

- Rhéa : chien femelle de 17 kgs

27.10.1964 : double cystostomie sous anesthésie générale au penthiobarbital sodique injecté dans la veine jugulaire.
Suites opératoires simples.

10.11.1964 : fin des séances de conditionnement à l'expérimentation
et à la prise de pression artérielle en intra-fémorale.

13.11.1964 : Tm PAH 1

Solution de charge

Solution d'entretien

Inuline : 0,8 g Inuline : 1,8 g

PAH : 2,7 g PAH : 8,5 g

Soluté C1Na à 9p.1000 = 146 ml Soluté C1Na à 9p.1000 = 90 ml

23.11.1964 : TmG 1

- . solution glucosée de tubage : 37 g dans 200 cc d'eau
- . solution de charge : 70,5 g dans 160 ml d'H₂O stérile
- . solution d'entretien : 22 g de glucose dans 50 ml

du 27.11.1964

au 16.12.1964 : Epreuves fonctionnelles témoins. Moyenne des mesures de pression artérielle de la phase témoin : 145 mm Hg.

23.12.1964 : Encapsulation du rein droit, sans incident - rein de taille moyenne.

(*) Potassium N.D.

- 9.1.1965 : petit épisode thermique jugulé par antibiotiques en date du 13.1.
 du 14.1.1965
 au 17.2.1965 : Epreuves fonctionnelles de la 2ème phase de l'expérimentation.
 Urémie : 0,30 g/l
 Pression artérielle moyenne : 170 mm Hg
 24.2.1965 : Néphrectomie gauche - essai de technique par voie abdominale - Rein normal sans hydronéphrose de 8 cm sur 4.
 28.2.1965 : apparition d'une anorexie totale, tubage suivi d'un rejet rapide - tableau évocateur d'occlusion
 1.3.1965 : rééquilibration ionique
 Urémie = 0,75 g/l
 4.3.1965 : mort de l'animal.

EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE :

Dates :	13/XI	2/XII	16/XII	21/XII	22/XII	11/I	14/I	21/I	9/II	22/II	24/II	4/III
Pr. Art.												
mm.Hg.	130	160	140	150	Encaps.	160	180	170	175	175	Néphrect.	Décès

L'autopsie confirme une occlusion intestinale serrée par bride épiploïque précoce ayant entraîné une invagination de l'intestin grêle sur quelques centimètres, sans zone de nécrose.

Les examens anatomo-pathologiques ont montré :

- un rein bien encapsulé, l'enveloppe de cellophane ayant créé une zone de périnéphrite scléreuse de 3 à 4 mm d'épaisseur prédominant au pôle supérieur. Absence d'hydronéphrose à la coupe et de lésions anatomo-pathologiques.
- les deux néo-vessies :
 - . la gauche non fonctionnelle depuis quelques jours, rétractée mais à muqueuse intacte, et sans dilatation de l'uretère,
 - . la droite fonctionnelle de plus de 10 cm de haut sur 6 cm de large, à muqueuse intacte et sans dilatation urétérale.

Les résultats obtenus sur cette chienne sont détaillés, et sa fiche a été développée pour souligner l'intérêt des interventions par voie lombaire, limitant les risques, et montrer l'excellente tolérance fonctionnelle et anatomique des interventions pratiquées.

En effet à ce stade, où l'hypertension va se majorer, vessies, système urétéral et rein encapsulé ne montrent aucune lésion anatomique, ce qui est capital pour la suite de l'expérimentation.

CONCLUSIONS : Cet animal est donc mort peu de temps après la néphrectomie pour une cause extra-rénale.

- RHÉA - chienne de 15kg.

REIN DROIT										REIN GAUCHE									
DATES	FILTRATION glomér.			TmG			TmPAH			FILTRATION glomér.			TmG			TmPAH			
	ml.	mn.	M	mg	mn.	M	mg	mn.	M	ml.	mn.	M	mg	mn.	M	mg	mn.	M	
13.11.64	28						8,6			27,3						7,9			
27.11.	28						8,3			24						8			
16.12	48						14,5			46						12,4			
			34						11,4			32						9	
23.11.	41			80						56			60						
4.12.	30			98						31			70						
14.12	29			65						25			90						
			33			81						37			73				
Moyenne des Pressions artérielles témoins : 145 mm Hg.																			
23.12.64	Encapsulation																		
14.1.65	33						18,4			33						3			
27.1.	20						16			23						12			
17.2.	36						10			20						2			
			30						14			25						6	
20.1.	37			50						28			100						
1.2.	27			80						20			110						
12.2.	43			100						22			102						
			35			77						23			104				
Moyenne des Pressions artérielles de la phase II : 170 mm Hg.																			
24.2.65											Néphrectomie								
4.3.65	Décès de l'animal																		

M = valeur moyenne

- l'encapsulation d'un rein a entraîné une augmentation des chiffres tensionnels de quelques 25 mm de Hg, donc augmentation modérée de la pression artérielle avant la néphrectomie du rein sain.

- la fonction glomérulaire de filtration n'est pas altérée de façon significative pendant la deuxième phase de l'expérimentation.

- la fonction de sécrétion tubulaire est demeurée peu modifiée au niveau des deux reins.

- la fonction de réabsorption tubulaire, peu modifiée au niveau du rein encapsulé s'est accrue modérément au niveau du rein sain.

Cet animal peut être considéré comme un témoin d'évolution satisfaisante pendant toute la période précédant la néphrectomie.

2 - Chiennes à expérimentation menée à terme -

- **Pénélope** : chien femelle de 18 kgs

Cette chienne fut le point de départ de notre expérimentation, véritable trait d'union entre les travaux de GUILLERMIN, SANTUCCI et les nôtres, elle permit de retrouver une fois de plus les conclusions du premier en ce qui concerne l'élimination du Na dans le cadre d'une hypertension artérielle expérimentale, elle offrit au second un premier matériel d'étude des salidiurétiques dans le même cadre. Enfin elle fut notre premier élément d'étude de l'évolution du Tm PAH sous l'influence d'une hypertension artérielle d'origine rénale.

13. 11. 1962 : double cystostomie : vessie très infiltrée à paroi épaisse dont la suture fut délicate. Mais suites opératoires simples.

du 26. 11. 1962

au 22. 1. 1963 : Epreuves fonctionnelles témoins : Tm PAH, épreuves d'élimination d'une surcharge sodée et épreuves de diurèse sous hydrochlorothiazide : 18 mg/400 ml de sérum physiologique. Moyenne des pressions artérielles témoins : 110 mm Hg.

30. 1. 1963 : Encapsulation du rein droit : en "papillote" parfaite. Suites opératoires simples.

du 12. 2. 1963

au 8. 3. 1963 : Epreuves fonctionnelles de la phase intermédiaire d'expérimentation. Moyenne des chiffres tensionnels de cette phase : 130 mm Hg.

11. 3. 1963 : Néphrectomie gauche - le rein est normal quant à la taille - absence de lésions macroscopiques - suites opératoires simples.

du 29. 3. 1963

au 25. 6. 1963 : Epreuves fonctionnelles de la dernière phase d'expé-

- rimentation. - Moyenne des chiffres tensionnels de cette phase : 155 mm Hg.
- 27.6.1963 : Altération de l'état général - La tension artérielle baisse à 140 mm Hg - L'urémie est à 2.70 g/litre.
- 29.6.1963 : Urémie fatale, mort de l'animal. La vérification anatomique retrouve une capsule enserrant le rein - une réaction scléreuse importante - les mensurations confirment une absence d'hypertrophie compensatrice notable.

- Contrôle histologique du rein : Dr. PERRIN. (*)

Le rein présente des lésions importantes et actives.

- . La capsule est très épaissie.
- . Les glomérules très atteints : capsule de Bowmann très épaissie, prolifération cellulaire du floccule.
- . Destruction du parenchyme rénal par une inflammation très dense, plasmocytaire et lymphocytaire (quelques polynucléaires) en nappe et coulées, qui font place par endroits à une sclérose de remplacement.
- . Artérioles : média épaissie modérément, fibrose importante de l'adventice, intima normale.
- . Présence de nodules fibreux et de cicatrices d'infarctus.

EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE :

Dates : 27/XI 10/I 30/I 1/II 12/II 7/III 11/III 21/III 2/IV 21/V 17/VI 26/VI

Pr. Art.

mm. Hg.	120	120	Encaps.	130	140	150	Néphr.	160	140	180	170	160
---------	-----	-----	---------	-----	-----	-----	--------	-----	-----	-----	-----	-----

CONCLUSIONS : Cet animal a vécu avec une double cystostomie pendant plus de 7 mois, dont plus de 3 en état d'hypertension et avec un seul rein encapsulé.

- L'hypertension artérielle qui a débuté modérément dès la phase II de l'expérimentation (20 mm de Hg) s'est accentuée après la néphrectomie du rein sain pour atteindre une augmentation de 45 mm de Hg par rapport aux chiffres tensionnels témoins.

- La fonction glomérulaire de filtration peu modifiée au niveau des deux reins pendant la phase II, s'est accrue au niveau du rein encapsulé, dans la phase suivant immédiatement la néphrectomie, avant de s'abaisser progressivement au delà.

- La fonction de sécrétion tubulaire fut abaissée dans la phase intermédiaire au niveau des deux reins. Elle retrouve, pour le rein restant en place,

(*) Les examens histologiques ont été effectués par le Docteur PERRIN et le Docteur LOIRE, de la Clinique Cardiovasculaire du Professeur FROMENT et nous les remercions vivement.

- PÉNÉLOPE - chienne de 18 kg.

DATES	REIN DROIT						REIN GAUCHE					
	FILTRATION glomér.		Pas de TmG		Tm PAH mg.		FILTRATION glomér.		Pas de TmG		Tm PAH mg.	
	ml. mn.	M			mn.	M	ml. mn.	M			mn.	M
20.11.62	38				22		35				16	
30.11.	35				16		30				9	
6.12	35	36			11	16,3	34	33			11	12
Moyenne des Pressions artérielles témoins : 120 mm Hg.												
30.1.63	Encapsulation											
12.2.63	54				7		31				12	
26.2.	32,5				7,3		36				12	
8.3.	35	40			2,5	5,9	30	32			3,4	6
Moyenne des Pressions artérielles de la phase II : 140 mm Hg.												
11.3.63							Néphrectomie					
29.3.63	46				27,1							
2.4.	70				12,3							
21.4.	38				19,5							
22.5.	29	45			14	18,2						
18.6.	12				7							
25.6.	8	10			4,8	5,9						
Moyenne des Pressions artérielles de la phase III : 160 mm Hg.												

un niveau assez satisfaisant dans la période suivant immédiatement la néphrectomie du viscère intact, avant de s'altérer ensuite progressivement jusqu'à atteindre moins de 50 p.100 de sa valeur témoin.

- **Flore** : chien femelle de 18 kgs
- 22.1.1965 : double cystostomie : vessie de grande taille - uretères bien individualisés - Bonne fixation de néo-vessies à la peau par 4 points de lin. Suites opératoires simples.
- 31.1.1965 : Ablation des points médians, la cicatrisation est excellente - Arrêt de toute médication antibiotique - Début de conditionnement.
- 9.2.1965 : Essai des premiers enregistrements de pression artérielle.
- du 10.2.1965
- au 26.3.1965 : Epreuves fonctionnelles témoins - sans incident - Moyenne des chiffres de pression artérielle témoin : 160 mm Hg.
- 29.3.1965 : Encapsulation du rein gauche : hémostase soigneuse d'une région lombaire à tissu adipeux abondant. Le rein est de taille moyenne environ 8 sur 5 cm. L'encapsulation en papillote tient bien lors de la remise en place du rein dans sa loge. Fermeture en trois plans - La diurèse reprend immédiatement - Mise sous antibiotique sous antibiothérapie.
- 6.4.1965 : Ablation des points - cicatrice excellente - arrêt des antibiotiques.
- 13.4.1965 : Apparition d'un volumineux abcès mammaire gauche.
- 14.4.1965 : Intervention aseptique - Incision et drainage de l'abcès mammaire - résection - Antibiothérapie massive.
- 28.4.1965 : Guérison totale - Etat général excellent - Poids 18 kgs reprise de l'expérimentation.
- du 28.4.1965
- au 12.5.1965 : Epreuves fonctionnelles de la 2ème phase d'expérimentation - Moyenne des chiffres de pression artérielle de cette phase : 185 mm Hg.

EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE AVANT LA NEPHRECTOMIE

Dates :	21/I	9/II	12/III	26/III	29/III	5/IV	3/V	10/V	15/V
Pr. Art. mm.Hg.	170	170	150	160	Encaps.	160	195	200	Neph.

14.5.1965 : Néphrectomie du rein droit - sans incident - mise sous antibiotiques

Mensurations du rein enlevé : 8 cm de pôle à pôle - 4 cm dans sa plus grande largeur - 12 cm de circonférence au hile. Absence de tout signe d'hydronephrose à la coupe.

- FLORE - chienne de 18 kg.

DATES	REIN DROIT						REIN GAUCHE					
	FILTRATION glomér.			TmG			FILTRATION glomér.			TmG		
	ml.	mn.	M	mg.	mn.	M	ml.	mn.	M	mg.	mn.	M
10.2.65	31						31,5					22,5
22.2.	31						39					28,7
5.3.	39						40					30,3
			34			24			37			27
1.3.	30			142			30			170		
10.3.	32			185			39			160		
18.3.	33			165			39			190		
			32		164				36		170	
Moyenne des Pressions artérielles témoins : 160 mm Hg.												
29.3.65							Encapsulation					
28.4.65	36					22,6	13					5
3.5.	29					26	14					9,5
			32,5			24			13,5			7,3
10.5.	40			280			14			106		
12.5.	32			220			14			120		
			36		250				14		113	
Moyenne des Pressions artérielles de la phase II : 185 mm Hg.												
15.5.65	Néphrectomie											
26.5.65							23					19,8
2.6.							31					22,45
9.6.							34					18,8
23.6.							35					14
									31			18,7
28.5.							25			100		
11.6.							20			72		
17.6.							18			76		
12.7.							30			70		
									23		79	
Moyenne des Pressions artérielles de la phase III : 200 mm Hg.												

- 16.5.1965 : léger hématome sur la ligne d'incision - drainage.
 21.5.1965 : Ablation des points - cicatrisation correcte.
 du 26.5.1965
 au 12.7.1965 : Epreuves fonctionnelles de la 3ème phase d'expérimentation - Moyenne des chiffres de pression artérielle de cette phase : 205 mm Hg.
 20.7.1965 : Les dernières observations du fond d'oeil ont montré un aspect net et pur de rétinite hypertensive, avec des artères grêles, brillantes, quelques signes du croisement, sans oedème ni exsudat.
 Au niveau du tapetum (équivalent de la papille) deux petites zones hémorragiques en fer de lance - Plusieurs rétinophotographies ont été pratiquées.
 21.7.1965 : Chienne en excellent état général sacrifiée par embolie gazeuse sous anesthésie pour vérification anatomo-pathologique : l'encapsulation rénale a été excellente. Elle a cependant créé une petite zone d'adhérence entre le rein et la partie inférieure de la rate. Le hile est bien libre. Les deux pôles de la papillote sont retrouvés, l'inférieur s'est légèrement dissocié du rein qui est le siège d'une réaction périnéphritique scléreuse.

Les mensurations du rein : 7,5 cm du pôle supérieur au pôle inférieur
 4,5 cm de largeur maximum
 13 cm de circonférence au hile

montrent l'absence d'hypertrophie compensatrice majeure.

Pas d'hydronéphrose à la coupe.

Les néo-vessies vérifiées présentent une muqueuse intacte, absence de dilatation de l'uretère.

Prélèvements pour examen anatomo-pathologique. (Le résultat du contrôle histologique n'a pas encore été obtenu.)

EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE, pendant les deux dernières phases d' expérimentation :

Dates :	5/IV	3/V	10/V	15/V	27/V	1/VI	13/VI	18/VI	8/VII	18/VII	19/VII	21/VII
Pr. Art.												
mm Hg :	160	195	200	Néphr.	190	210	210	190	200	200	200	Sacr.

CONCLUSIONS : Cet animal fut conservé en excellent état général pendant 6 mois avant d'être volontairement sacrifié. Il supporta parfaitement sa dernière phase d'hypertension avec un seul rein encapsulé.

- Le syndrome hypertensif s'installe d'abord par une élévation de 25 mm Hg des chiffres tensionnels, apparue tardivement dans la phase intermédiaire; la néphrectomie du rein sain apporte une majoration telle, que c'est une augmenta-

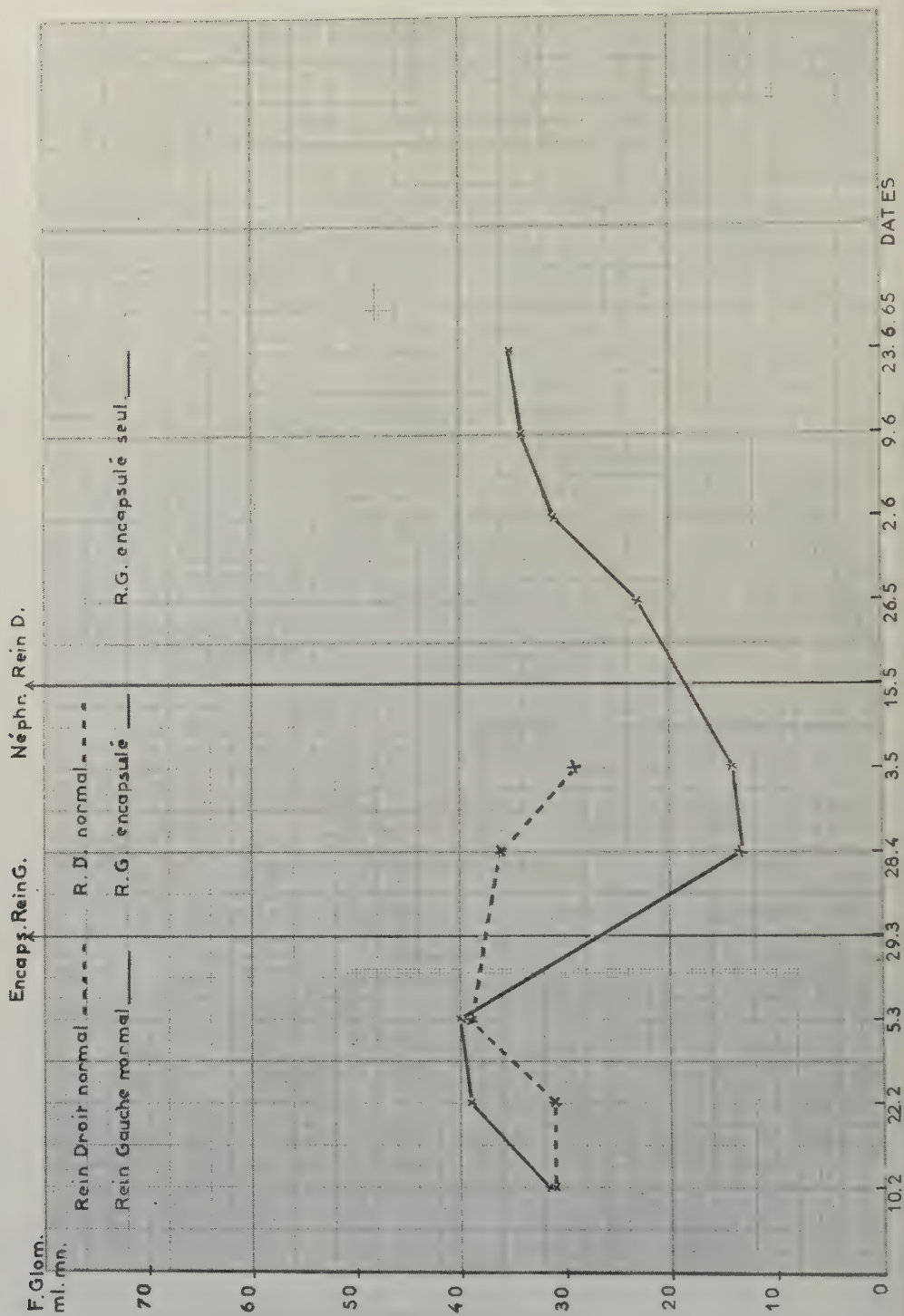


Schéma de l'évolution de la fonction de filtration glomérulaire chez FLORE

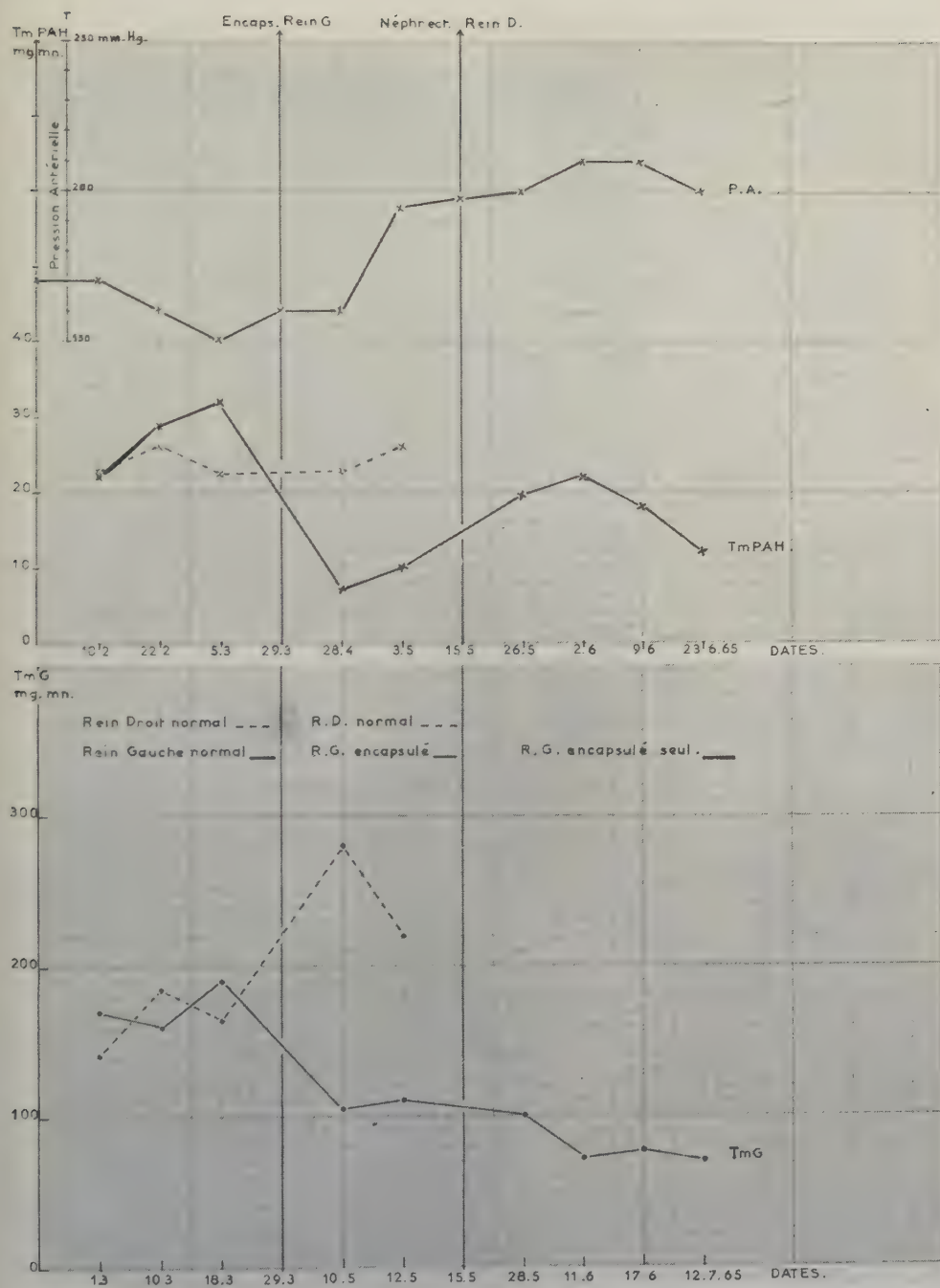
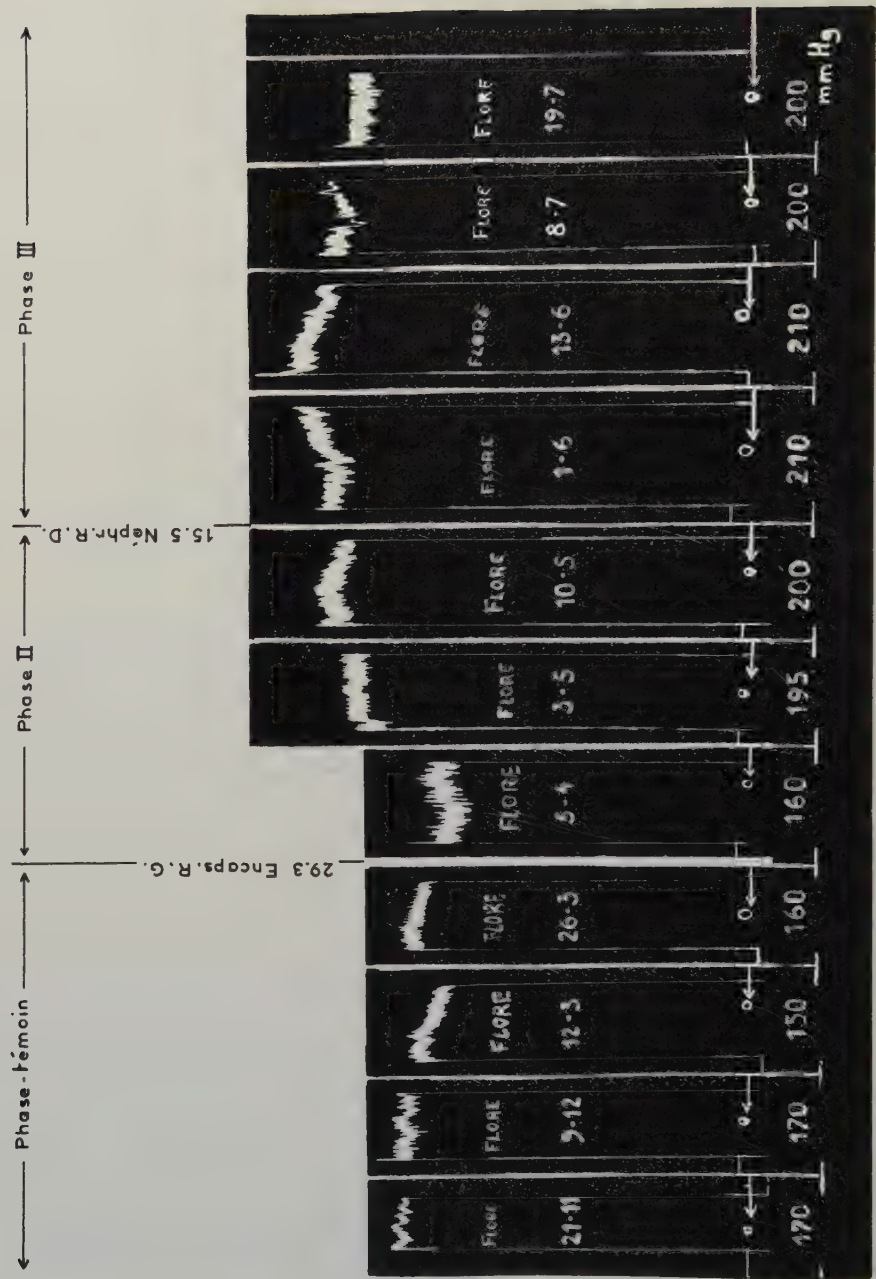


Schéma de l'évolution de la pression artérielle et des fonctions tubulaires chez FLORE.

- Evolution de la Pression Artérielle -



L'évolution de la pression artérielle de FLORE

tion de 45 mm de Hg qui est obtenue de manière chronique par rapport aux chiffres témoins.

- La fonction glomérulaire de filtration, stable au niveau du rein sain pendant la phase intermédiaire, est notablement diminuée pour le rein encapsulé. Cette filtration retrouve cependant, après la néphrectomie, des chiffres voisins de ceux de la phase témoin.

- La fonction de sécrétion tubulaire, non modifiée au niveau du rein sain pendant la phase intermédiaire, se trouve abaissée pour le rein encapsulé. qui récupère après la néphrectomie une valeur fonctionnelle proche de celle d'origine, avant de la voir finalement réduite à 60 p. 100 de la valeur témoin.

- La fonction tubulaire de réabsorption du rein encapsulé est altérée dès la phase intermédiaire, le rein sain essayant dans le même temps de compenser ce déficit. Après la néphrectomie du viscère intact, l'altération s'accroît progressivement de façon telle que la fonction de réabsorption du rein encapsulé n'atteint plus que 40 p. 100 de sa valeur d'origine.

- **Pomone** : Chien femelle de 20 kgs.

9.3.1965 : double cystostomie sur une chienne assez grasse aux tissus friables.

Le pédicule vasculaire étalé au pôle urétéral de la vessie interdit une séparation tout à fait totale des deux néo-vessies. On laisse donc les deux lambeaux réunis au pôle vasculaire commun, mais un surjet fin et serré permet de réaliser deux culs de sac complets et d'isoler deux néo-vessies de 6 à 7 cm de long. Excellente récupération fonctionnelle.

12.3.1965 : lâchage d'une partie terminale du surjet de la néo-vessie gauche près de la zone d'insertion à la peau. Reprise en opération aseptique, un surjet serré permet un réabouchement cutané très satisfaisant. Absence d'infiltration urinaire, l'animal est placé sous antibiothérapie et activateurs de cicatrisation.

15.3.1965 : Ablation des points médians, cicatrisation excellente, état général très satisfaisant - stabilité thermique. Début du conditionnement.

du 26.3.1965

au 26.4.1965 : Epreuves fonctionnelles témoins sur chienne très calme, sans incident. Moyenne des valeurs de pression artérielle de la phase témoin : 150 mm Hg.

27.4.1965 : Encapsulation du rein gauche sur une chienne dont le poids a augmenté un peu (23 kgs). Le rein est d'assez petite taille (7 cm sur 4) à hile bien isolé. L'encapsulation est parfaitement réalisée dans une enveloppe de cellophane serrée. Reprise immédiate de la diurèse.

- 28.4.1965 : Suites opératoires simples - alimentation hydrique normale post-opératoire.
- du 7.5.1965
- au 19.5.1965 : Epreuves fonctionnelles de la phase intermédiaire de l'expérimentation avec les doses calculées en fonction du nouveau poids.
Moyenne des valeurs de pression artérielle de cette phase : 162 mm Hg.
- 21.5.1965 : Néphrectomie droite d'un rein normal moyen, 6,5 cm de pôle à pôle sur 4 cm dans sa plus grande largeur et 10 cm de périmètre au hile. Absence d'hydronéphrose et de lésions macroscopiques à la coupe.
- 22.5.1965 : Excellentes suites opératoires - diurèse très satisfaisante.
- 31.5.1965 : Reprise de l'expérimentation sur chienne apyrétique depuis 8 jours.
- du 31.5.1965
- au 17.7.1965 : Epreuves fonctionnelles de la dernière phase de l'expérimentation. Moyenne des valeurs de pression artérielle de cette troisième phase : 195 mm Hg.
- 20.7.1965 : Les dernières observations du fond d'oeil, pratiquées en phase d'hypertension artérielle confirmée, ont montré des signes de rétinite hypertensive à l'état pur, fixés par rétinophotographies, ainsi qu'une discrète hémorragie au niveau du tapetum.
- 21.7.1965 : Chienne en excellent état général, volontairement sacrifiée (par embolie gazeuse sous anesthésie générale).
- Cependant on vérifie auparavant, en épreuve sanglante pour une fois, le seuil réel de saturation en PAH du rein encapsulé, en prélevant du sang directement dans l'artère et la veine rénales pendant l'épreuve de Tm PAH.
 - Examens anatomo-pathologiques :
 - . le rein gauche est entouré par une capsule encore assez bien individualisée qui a créé à la périphérie du viscère une zone blanchâtre scléreuse assez dure et une légère adhérence aux organes voisins.
 - . absence d'hypertrophie majeure d'après les mensurations :
 - 7,5 cm de pôle à pôle
 - 5 cm de largeur maximum
 - 12 cm de périmètre au hile
 - . absence d'hydronéphrose macroscopique.
 - Prélèvements pour observation histologique (résultat non encore parvenu).

- POMONE - chienne de 20 kg.

	REIN DROIT								REIN GAUCHE									
DATES	FILTRATION glomér.			TmG			TmPAH			FILTRATION glomér.			TmG			TmPAH		
	ml.	mn.	M	mg.	mn.	M	mg.	mn.	M	ml.	mn.	M	mg.	mn.	M	mg.	mn.	M
30.3.65	55						19,6			61							20,8	
2.4.	35						21,1			35							20,9	
26.4	34						21,4			34							22,4	
		4,1						20,7			4,3							21,3
26.3	35			160						35			140					
7.4	31			120						30			120					
23.4	24			115						24			130					
		30			131						29,7			130				
Moyenne des Pressions artérielles témoins : 150 mm Hg.																		
27.4.65									Encapsulation									
10.5	23						15			24,4							18,1	
13.5	47						14,7			45							16,8	
19.5	54						23,6			31							14,4	
		4,1						18			27							16,4
7.5	29			110						28			140					
17.5	26			158						32			146					
		27,5			135						30			143				
Moyenne des Pressions artérielles de la phase II : 160 mm Hg.																		
21.5.65	Néphrectomie																	
31.5										44							12,6	
7.6										64							25,6	
16.6										27							14,7	
28.6										40							15,4	
15.7										35	4,2						15	16
5.6										58			250					
11.6										46			110					
22.6										42			140					
2.7										70			110					
17.7										46	5,2		110					

Moyenne des Pressions artérielles de la phase III : 195 mm Hg.

EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE

Dates :	26/III	5/IV	22/IV	7/V	13/V	21/V	31/V	12/VI	8/VII	19/VII	21/VII
Pr. Art.											
mm. Hg.	150	150	Encaps.	145	180	Néphr.	190	195	195	195	Sacr.

CONCLUSIONS : Cet animal a subi l'évolution de son syndrome hypertensif dans un délai volontairement réduit à 5 mois. Il n'en développa pas moins une hypertension notable avec une augmentation de plus de 45 mm de Hg au-dessus des chiffres tensionnels témoins.

- La fonction glomérulaire de filtration, si elle reste stable au niveau du rein sain pendant la phase intermédiaire, est sensiblement diminuée dans le même temps pour le rein encapsulé. Elle retrouve les valeurs initiales après la néphrectomie et ne s'altère que peu dans la phase terminale.

- La fonction tubulaire de sécrétion déjà globalement altérée pendant la phase intermédiaire ne se voit ramenée qu'à 75 p. 100 de sa valeur initiale pendant la dernière phase de l'expérimentation qui fut sans doute trop courte pour créer une altération plus importante.

- La fonction tubulaire de réabsorption très peu modifiée pour les deux reins pendant la phase intermédiaire de l'expérimentation, s'abaisse après la néphrectomie à 70 p. 100 de sa valeur témoin (même constatation).

- **Héra** : chien femelle de 12 kgs.

13.11.1964 : double cystostomie - la vessie est de taille moyenne - la séparation totale facilement réalisée - l'abouchement à la peau est excellent.

16.11.1964 : petit clocher fébrile cédant en 24 heures sous antibiothérapie.

20.11.1964 : début du conditionnement aux épreuves.

du 30.11.1964

au 23. 1.1965 : Epreuves fonctionnelles rénales témoins. Moyenne des valeurs de pression artérielle témoin : 145 mm Hg.

25. 1.1965 : Encapsulation du rein gauche de taille moyenne, bien individualisé - l'enveloppe de cellophane est très bien placé autour du viscère.

26. 1.1965 : la chienne, par lècheage, fait lâcher 3 points de la plaie opératoire - Nettoyage et mise à plat de la plaie Reprise de l'alimentation hydrique post-opératoire, très correcte.

7. 2.1965 : la cicatrisation est assurée, l'équilibre thermique réalisé, on envisage la reprise de l'expérimentation.

du 15. 2.1965

au 24. 3.1965 : Epreuves fonctionnelles rénales de la phase intermédiaire de l'expérimentation.

- Il faut noter que la fin de perfusion de charge est parfois suivie d'un vomissement " en jet " sans que la chienne en semble affectée, elle compense la perte hydrique en buvant spontanément.

- Moyenne des valeurs de pression artérielle de la phase II : 185 mm Hg.

- 29.3.1965 : Néphrectomie droite - le rein est assez petit : 6,4 cm de pôle à pôle sur 4 cm dans sa plus grande largeur, 9 cm de périmètre au hile. Absence d'hydronéphrose à la coupe - le bassin est très régulier - Reprise immédiate de la diurèse.
- 30.3.1965 : Mesure de la diurèse du rein unique : 500 cc - Alimentation lactée.
- 2.4.1965 : Reprise de l'alimentation normale, légère anorexie aux protides - un peu de diarrhée brunâtre.
- 5.4.1965 : Dosage de l'urémie : 0,80 g sur sang veineux prélevé sur animal non à jeun - reprise de l'expérimentation, vomissements après l'épreuve, mise sous atropiniques.
- 6.4.1965 : La chienne est découverte aveugle, les atropiniques administrés la veille permettent d'observer le fond d'oeil et d'y découvrir un décollement rétinien total et bilatéral " en parachute à 4 pans " (la rétine n'adhère plus que par le tapetum). Ce décollement est associé à un oedème très important et à des hémorragies en flaques, probablement antérieures au décollement. Ces signes d'hypertension au fond d'oeil sont fixés par des rétinophotographies.

du 6.4.1965

au 14.4.1965 : Epreuves fonctionnelles rénales de cette phase d'hypertension déjà maligne. Malgré tout l'état général est encore satisfaisant et l'animal s'alimente spontanément.

Cependant, l'aspect du fond d'oeil s'est modifié avec, à l'oeil gauche, apparition de 2 vastes zones de piqueté hémorragique rouge sombre, et à l'oeil droit, un aspect très hémorragique du champ temporal de la rétine.

Moyenne des mesures de pression artérielle de la phase III : 215 mm Hg.

- 19.4.1965 : Début de la détérioration de l'état général, diarrhée hémorragique. Un oedème mou gardant le godet apparaît au membre inférieur gauche qui semble parétique. La pression artérielle est tombée à 150 mm Hg. Un électrocardiogramme pratiqué montre des signes de surcharge ventriculaire gauche sur toutes les dérivations : modifications de ST et T. Or FABRE

(46) a observé que l'hypertension artérielle entraîne, chez le Chien, des perturbations électriques au niveau de la phase terminale du complexe ventriculaire, segment ST et onde T.

20.4.1965 : L'alimentation doit être assurée par perfusion.

23.4.1965 : Apparition d'un tableau hémiparétique gauche typique.

24.4.1965 : Mort de l'animal, l'autopsie montre un oedème pulmonaire dû à une fausse route alimentaire (eau sucrée). Le coeur offre un aspect d'hypertrophie ventriculaire gauche que la coupe confirme nettement.

Le rein est enveloppé d'une véritable coque formée de trois couches, une zone de périnéphrite scléreuse blanchâtre, la capsule de cellophane, une zone de tissu néo-formé avec revascularisation extérieure.

Les mensurations du rein objectivent une absence d'hypertrophie : 7 cm de pôle à pôle sur 4 cm de largeur maximum et 11 cm de circonférence au hile enveloppe comprise.

Le rein a un aspect assez globuleux et à la coupe sa corticale apparaît peu modifiée, la médullaire est blanchâtre.

Des prélèvements pour observations histologiques sont effectués. (Examens du Docteur LOIRE).

1) Rein - Les lésions sont discrètes. La capsule est très épaissie, collagène dense acellulaire.

. La corticale ne présente pas de sclérose mutilante, ni d'inflammation (sauf quelques amas de 4 à 5 plasmocytes). Les glomérules sont manifestement atteints de prolifération cellulaire et de sclérose du flocculus.

. Dans la médullaire, quelques aspects de grains colloïdes, plasmocytes plus nombreux, fibrose légère.

Dilatation considérable des fentes vasculaires.

. Artériole à média épaissie et hyalinisée.

2) Myocarde : normal, pas de sclérose ni inflammation. Double striation conservée.

3) Poumons : alvéolite catarrhale.

Quant aux néo-vessies, elles présentent un " néo-sphincter " vésical net et résistant mais bien perméable, la muqueuse est normale à plis nets, sans lésion.

EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE

Dates : 20/XI 2/XII 11/I 21/I 24/I 9/II 12/III 26/III 28/III 29/III 1/IV 6/IV 14/IV

Pr. Art.

mm. Hg: 150 120 160 160 Encaps. 175 180 200 200 Néphr. 200 210 240

- HÉRA - chienne de 12 kg.

REIN DROIT												REIN GAUCHE											
DATES	FILTRATION glomér.			T _m G			T _m PAH			FILTRATION glomér.			T _m G			T _m PAH							
	ml.	mn.	M	mg.	mn.	M	mg.	mn.	M	ml.	mn.	M	mg.	mn.	M	mg.	mn.	M					
7.12.64	30						24,5			33,8						26,4							
14.12.	28,7						13			30						17,4							
21.12.	51						21,6			40						18,6							
		37						19,7			34,6							20,8					
30.11.	25			65						30			95										
8.1.65	26			95						41			90										
23.1.	27			140						30			104										
		26			100						33,7			96									
Moyenne des Pression artérielles témoins : 145 mm Hg.																							
25.1.65												Encapsulation											
15.2.	33,8						16,1			15						7,1							
3.3.	35						22,5			16						6,8							
15.3.	61						22,9			17						8,5							
		43						20			16							7,5					
26.2.65	30			158						19			84										
19.3.	38			165						12			45										
24.3.	57			112						11			40										
		41			145						14			56									
Moyenne des Pressions artérielles de la phase II : 185 mm Hg.																							
29.3.65	Néphrectomie																						
5.4.65										20						15,4							
12.4.										17						12,7							
22.4.										10						5,7							
											15,6							11,2					
5.4.										15			60										
8.4.										12			50										
											13,5			55									
Moyenne des Pressions artérielles de la phase III : 215 mm Hg.																							

CONCLUSIONS : Pour cet animal le syndrome hypertensif s'installe aussi en deux phases. Une augmentation de la pression artérielle de 40 mm de Hg accompagne l'encapsulation d'un rein. La néphrectomie du rein sain accentue cette augmentation jusqu'à 70 mm de Hg au-dessus des chiffres témoins (et encore s'agit-il de valeurs moyennes, puisque la pression artérielle atteint 240 mm de Hg soit 100 mm de plus que la pression témoin). Cette grave hypertension entraîne d'importantes lésions du fond d'oeil et une hémorragie cérébro-méningée à l'origine d'hémiplégie et des troubles de déglutition qui occasionnèrent la mort de l'animal 26 jours après la néphrectomie.

- La fonction glomérulaire de filtration se trouve, au niveau du rein encapsulé, réduite de 50 p. 100 dès la phase II de l'expérimentation, alors qu'elle demeure stable pour le rein sain.

- La fonction tubulaire de sécrétion reste stable pour le rein sain, alors qu'elle est altérée, dès la phase intermédiaire, pour le viscère encapsulé. Celui-ci, après la néphrectomie, retrouve une fonction de sécrétion acceptable, mais amputée cependant de 30 p. 100 de sa valeur, avant de voir celle-ci finalement réduite de 70 p. 100 de la valeur initiale.

- La fonction tubulaire de réabsorption est altérée au niveau du rein encapsulé dès la phase intermédiaire, pendant laquelle le viscère sain essaye de compenser le déficit. Elle est finalement réduite à 50 p. 100 de sa valeur initiale dans la dernière phase de l'expérimentation.

- **Athéna** : chien femelle de 18 kgs.

25. 9. 1964 : double cystostomie : la vessie de grande taille permet une bonne fixation à la peau des deux néo-vessies formées. Suites opératoires simples sous antibiothérapie.

5. 10. 1964 : Cicatrisation terminée. Début du conditionnement de l'animal.

14. 10. 1964 : Conditionnement au TmG par une étude de la décroissance des glycémies après une injection glucosée de charge unique.

du 26. 10. 1964

au 27. 11. 1964 : Epreuves fonctionnelles témoins

Moyennes des valeurs de pression artérielle de la phase témoin : 140 mm Hg.

5. 12. 1964 : Encapsulation du rein gauche, dans une papillote bien posée, le rein est de taille moyenne. Excellentes suites opératoires.

du 4. 1. 1965

au 5. 2. 1965 : Epreuves fonctionnelles de la phase II de l'expérimentation.

Moyenne des valeurs de pression artérielle de cette phase : 180 mm Hg.

EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE pendant les deux premières phases de l'expérimentation -

Dates :	5/X	14/X	26/X	2/XII	5/XII	16/XII	22/XII	4/I	11/I	21/I	9/II	22/II
Pr. Art												
mm. Hg :	130	140	140	150	Encaps.	155	170	180	200	190	200	200

24.2.1965 : Néphrectomie droite, par voie abdominale; le lâchage d'une ligature posée sur le pédicule rénal entraîne une hémorragie de 200 cc environ. Une rééquilibration est assurée par perfusion de sérum salé, puis de sang conservé. Réanimation poursuivie pendant trois heures avec utilisation d'atropine, tonicardiaques et thérapeutique coagulante.

Mensurations du rein droit normal enlevé : rein de petite taille :

- longueur maximum de pôle à pôle 6 cm
- largeur maximum 4 cm
- périmètre au hile 10 cm
- son poids 160 g

L'examen anatomo-pathologique macroscopique montre à la coupe l'absence d'hydronéphrose et une zone médullaire légèrement atrophique et blanchâtre.

26.2.1965 : reprise de l'habitus normal de l'animal - alimentation lactée spontanée.

du 28.2.1965

au 4.3.1965 : arrêt de l'expérimentation pour stabilisation de l'état général.

du 8.3.1965

au 16.9.1965 : épreuves fonctionnelles rénales de la phase III de l'expérimentation.

Moyenne des valeurs de pression artérielle de cette phase : 200 mm Hg.

EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE après la néphrectomie du rein sain :

Dates :	24/II	5/III	12/III	18/III	1/IV	9/IV	14/IV	28/IV	7/V	2/VII	19/VII	7/IX	16/IX
Pr. Art.													
mm. Hg : Neph.	190	200	200	210	200	200	200	215	195	200	190	195	

17.9.1965 : chien en excellent état général (23 kgs) - (azotémie : 0,36 g par litre) volontairement sacrifié par injection intra-veineuse de penthiobarbital sodique, pour examen anatomo-pathologique.

ATHÉNA - chienne de 18 kg.-

DATES	REIN DROIT						REIN GAUCHE					
	FILTRATION glomér.		TmG		Tm PAH		FILTRATION glomér.		TmG		Tm PAH	
	ml./mn.	M	mg./mn.	M	mg./mn.	M	ml./mn.	M	mg./mn.	M	mg./mn.	M
1964												
4.11.	35				20		52,5				33	
20.11	42				9		71,6				20	
27.11	29	35			10	13	61	55			20	24
26.10	30		120				36		196			
30.10	23		110				40		205			
9.11	38	30	135	122			49	41	165	188		
Moyenne des Pressions artérielles témoins : 140 mm Hg.												
5.12.64							Encapsulation					
4.1.65	33,6				10,5		65,6				18,5	
13.1.	34,3				14		53,7				19	
3.2.	26,7	31,5				12	49,6	56,3			14,7	17,4
8.1	27		220				47		130			
18.1	20		230				27		205			
29.1	33		180				46		210			
8.2	31	35	166	199			38	39	230	196		
Moyenne des Pressions artérielles de la phase II : 180 mm Hg.												
23.2.65	Néphrectomie											
8.3							61				37,6	
17.3							53				33	
29.3							63				29	
9.4							64	60			33	33
17.5							83				20	
6.7							75				14,6	
9.7							64				20,7	
9.9							64				23,8	
16.9							60	69			23,7	20,5
12.3							50		180			
24.3							44		180			
31.3							45		135			
4.5							32		170			
25.6							57		125			
6.9							42		150			
13.9							48	45	140	155		
Moyenne des Pressions artérielles de la phase III : 200 mm Hg.												

- Le rein gauche présente une réaction périnéphritique scléreuse qui est importante sur une face, mais laisse l'autre moins atteinte, ainsi que le pôle supérieur du rein qui est presque normal
 - . poids 210 g dont 20 g d'enveloppe ou d'adhérences
 - . mensurations : longueur maximum 8,5 cm
 - largeur moyenne 4 cm
 - largeur au pôle supérieur 5 cm
 - périmètre au hile 13,5 cm
 - . à la coupe, absence d'hydronéphrose
 - zone de périnéphrite scléreuse de 2 à 3 mm d'épaisseur.
 - Pas de dilatation de l'uretère sur tout son trajet.
- La néo-vessie gauche à l'aspect d'une vessie normale (8 cm de haut, sur 5 de large), sa muqueuse est intacte, la ligne de suture est invisible.
- Des prélèvements sont effectués pour contrôle histologique.

Poids, mensurations et observations de ce rein font penser à une possibilité d'hypertrophie compensatrice localisée au pôle supérieur du viscère, alors que le reste est enserré dans une très importante réaction périnéphritique.

La comparaison de ces données, avec celles obtenues sur le rein enlevé le 24 Février 1965, peut évoquer un processus d'hypertrophie compensatrice ayant débuté avant la néphrectomie, ou une asymétrie congénitale des reins, ceci d'autant plus qu'il existait une différence nette des valeurs fonctionnelles lors de la phase témoin.

CONCLUSIONS : Cet animal a vécu avec une double cystostomie pendant un an, et en état d'hypertension avec un rein unique encapsulé pendant sept mois.

- L'hypertension artérielle, déjà notable après l'encapsulation (augmentation de 40 mm Hg) s'accroît plus nettement encore après la néphrectomie du rein sain. L'élévation tensionnelle est finalement de 60 mm Hg.

- La fonction glomérulaire de filtration n'est pourtant pas altérée pendant les diverses phases de l'expérimentation; elle montre même une tendance à une légère augmentation.

- La fonction tubulaire de sécrétion, très largement réduite après l'encapsulation, se trouve ramenée, pour le rein encapsulé, au-dessus du niveau témoin dans la partie initiale de la dernière phase expérimentale. Elle s'abaisse ensuite progressivement.

Cette évolution fait penser, malgré la présence du syndrome hypertensif, à une possibilité d'hypertrophie compensatrice localisée (que confirme la vérification anatomique). Mais l'hypertension artérielle entraîne malgré tout l'altération habituelle.

- La fonction de réabsorption tubulaire s'accroît assez nettement au niveau du rein sain après l'encapsulation du viscère controlatéral. Pour le rein encapsulé

sulé, sa fonction stable pendant une période de un mois après la néphrectomie, est finalement ramenée à 60 p.100 de sa valeur initiale.

- Artémis - chien femelle de 18 kgs.

7.12.1964 : double cystostomie : la vessie de grande taille permet un excellent abouchement à la peau des deux néo-vessies formées. Suites opératoires simples.

16.12.1964 : Ablation de points médians, cicatrisation excellente; début du conditionnement.

du 22.12.1964

au 24. 1.1965 : Epreuves fonctionnelles témoins - sans incident -
Moyenne des chiffres tensionnels : 130 mm Hg.

25. 1.1965 : Encapsulation du rein droit qui est de taille moyenne (7 cm sur 4 environ); la capsule de cellophane épaisse, est posée de façon satisfaisante. Une faute d'asepsie terminale avant les pulvérisations de pansements aérosol plastique, fait craindre une suppuration.

27. 1.1965 : Une légère suppuration fluide apparaît sous des points bien en place - nettoyage deux fois par jour et renforcement de l'antibiothérapie viennent à bout du phénomène suppuratif le 31.1.1965.

Période de stabilisation de l'état général.

du 26. 2.1965

au 22. 3.1965 : Epreuves fonctionnelles rénales de la phase II de l'expérimentation. Moyenne des valeurs de pression artérielle de cette phase : 147 mm Hg.

EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE pendant les deux premières phases de l'expérimentation -

Dates :	16/XII	11/I	21/I	26/I	9/II	12/III	16/III	22/III	23/III
Pr.Art.									
mm.Hg.:	130	130	140	Encaps.	150	140	140	150	Néphr.

23. 3.1965 : Néphrectomie du rein gauche : le pédicule rénal est lié avec précaution et montre nettement la division de l'artère rénale en deux branches polaires.

Mensurations du rein : 7 cm de pôle à pôle
4,5 cm dans sa plus grande largeur
10,5 cm de circonférence au hile.

Absence d'hydronéphrose.

26. 3.1965 : Suites opératoires simples. La diurèse est satisfaisante.

du 2. 4.1965

au 16. 9.1965 : Epreuves fonctionnelles de la troisième phase d'expé-

- ARTÉMIS - chienne de 18 kg.

DATES	REIN DROIT						REIN GAUCHE					
	FILTRATION glomér.		TmG		TmPAH		FILTRATION glomér.		TmG		TmPAH	
	ml./mn.	M	mg./mn.	M	mg./mn.	M	ml./mn.	M	mg./mn.	M	mg./mn.	M
22-12.64	58				11,4		58				10,4	
11. 1.65	40				16,4		50				17,1	
22. 1	43	47			17,9	15,2	48	51			19,2	15,6
6. 1	45		270				36		170			
15.1	42		200				37		205			
25.1	33	53	220	230			34	36	250	208		
Moyenne des Pressions artérielles témoins : 130 mm Hg												
26.1.65	Encapsulation											
10.3.65	52				26		56				26,6	
15.3	44				21,5		49				29,8	
19.3	63	53			25,4	24,3	67	57			25,2	27,2
26.2	31		155				34		170			
5.3	34		146				43		230			
22.3	31	32	130	143			33	37	150	183		
Moyenne des pressions artérielles de la phase II : 147 mm Hg												
29.3.65							Néphrectomie					
2.4.65	62				33							
26.4	65				35,6							
5.5	69				24,8							
19.5	66				28,9							
3.7	76				43,3							
9.9	66				44,6							
16.9	74				40,2							
		68				36						
5.4.65	35		80									
30.4	33		80									
14.6	46		100									
7.7	48		110									
6.9	47		150									
13.9	48		142									
		43		110								
Moyenne des Pressions artérielles de la phase III : 149 mm Hg												

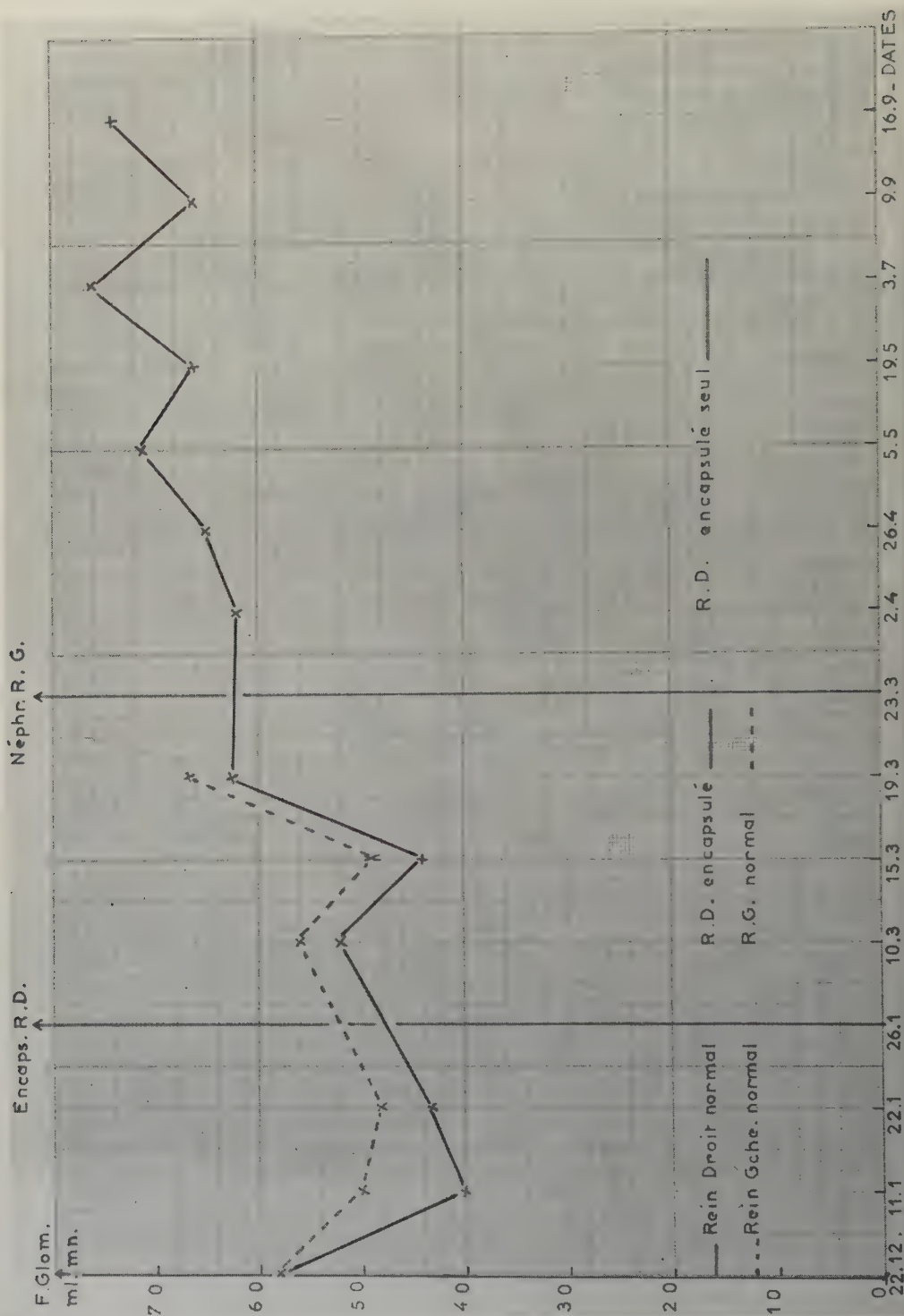


Schéma de l'évolution de la fonction de filtration glomérulaire chez ARTEMIS.

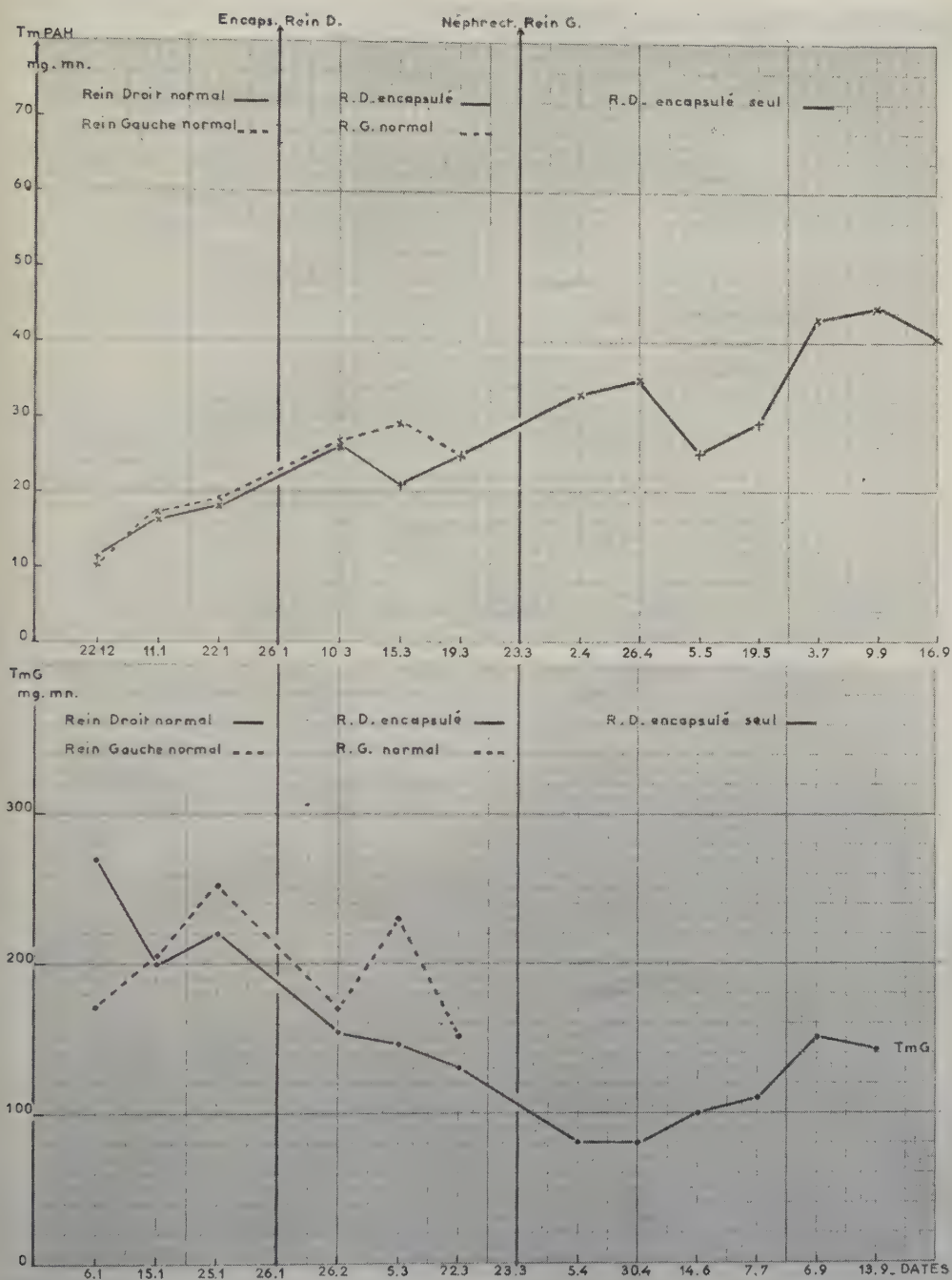


Schéma de l'évolution des fonctions tubulaires chez ARTEMIS.

rimentation. Moyenne des valeurs de pression artérielle de cette phase : 149 mm Hg.

EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE après la néphrectomie du rein sain.

Datés :	22/III	23/III	26/III	1/IV	14/IV	5/V	13/V	7/VI	2/VII	19/VII	7/IX	15/IX
Pr. Art.												
mm. Hg.	150	Néphr.	140	140	140	150	130	140	165	150	165	160

17.9.1965 : Chienne en excellent état général (22 kgs) - (azotémie = 0,34 g par litre), volontairement sacrifiée, par injection de penthiobarbital sodique, pour vérification anatomo-pathologique.
 Le rein droit n'est pas encapsulé, on ne retrouve que les deux pôles de la papillote de cellophane, d'ailleurs à distance du viscère, l'aspect extérieur du rein est pratiquement normal.
 Le rein est moyen, son poids est de 140 g.
 Ses dimensions sont de :
 7,5 cm de pôle à pôle
 5,5 cm de largeur maximum
 12,5 cm de périmètre au hile.

Le pôle supérieur du rein est hypertrophié, on n'y observe pas de réaction périnéphritique pas plus que sur toute une face du viscère. La face dorsale est par contre un peu scléreuse et blanchâtre.

- . Absence d'hydronéphrose à la coupe. Pas de dilatation de l'uretère sur tout son trajet.
- . Les mensurations et l'aspect évoquent un processus d'hypertrophie compensatrice assez importante.
- . Les néo-vessies présentent une muqueuse intacte.
- . Des prélèvements, pour contrôle histologique, sont effectués.

CONCLUSIONS : Cet animal fut suivi pendant près d'un an; il vécut pendant six mois avec un seul rein encapsulé.

- La légère augmentation des chiffres tensionnels (17 mm Hg) observée pendant la phase intermédiaire, n'est pas suivie de l'accentuation qui fait suite habituellement à la néphrectomie du rein sain. L'augmentation finale de 20 mm Hg par rapport aux chiffres témoins doit être considérée comme peu significative.

Cette chienne n'a donc pas développé d'hypertension artérielle. L'étude de l'évolution des fonctions rénales de cet animal reste cependant très intéressante. Elle permet en effet de suivre leurs éventuelles modifications, dans les mêmes conditions que chez les autres animaux, alors que l'influence de la pression artérielle n'a été sans doute que très faible.

- Ainsi la fonction glomérulaire, légèrement accrue au niveau des deux reins dans la phase II de l'expérimentation, continue à augmenter pour le rein " encapsulé " après la néphrectomie du viscère intact. Les valeurs finales de filtration glomérulaire dépassent de 30 p.100 les valeurs témoins.

Ceci évoque une hypertrophie compensatrice.

- La fonction tubulaire de sécrétion est augmentée de manière globale pour les deux reins à la phase II de l'expérimentation. Elle conserve, après la néphrectomie du viscère intact, cette tendance à l'accroissement puisque la comparaison des valeurs initiales et terminales montre une augmentation du Tm PAH de près de 100 p.100.

Ceci confirme l'hypertrophie compensatrice, la vérification anatomique l'a aussi retrouvée.

- La fonction tubulaire de réabsorption est un peu altérée par l'encapsulation. Après la néphrectomie du rein controlatéral, elle récupère progressivement au niveau du rein restant, sans jamais cependant dépasser 65 p.100 de sa valeur initiale.

DISCUSSION

Pour étudier l'évolution de la fonction rénale au cours des diverses phases d'une hypertension artérielle expérimentale d'origine rénale, nous disposons donc des résultats obtenus sur 7 chiens femelles.

- 5 d'entre eux ont pu être suivis jusqu'à la période d'obtention et de maintien d'un syndrome hypertensif net.

- 1 autre seulement pendant la phase témoin et pendant celle où un rein est encapsulé et l'autre normal.

- 1 enfin ne fut que peu hypertendu à la suite d'une encapsulation discutable, avec rupture probablement précoce de la capsule, comme l'a montrée la vérification anatomique.

Il présenta malgré tout une légère altération fonctionnelle qui pourrait être considérée comme la conséquence du traumatisme du rein lors de l'encapsulation. Ceci est cependant peu probable puisque la transposition du rein sous la peau, vraisemblablement plus traumatisante pour le viscère que ne l'est l'encapsulation, n'altère pas les fonctions rénales (Mc CULLY (113)). Cette altération fonctionnelle pourrait être aussi le témoin d'une ischémie partielle du rein, alors que la majeure partie du parenchyme, non ischémié, aurait joué son rôle de "facteur hypotenseur rénal".

Cependant, nous savons qu'en pathologie humaine, une ischémie rénale, même localisée, peut entraîner une hypertension artérielle malgré la présence de parenchyme sain ou même d'un rein sain.

1 - L'EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE MOYENNE -

Elle est étudiée par des enregistrements directs de la pression artérielle dans l'artère fémorale, répétés tous les 15 jours environ chez l'animal non anesthésié (au total près de 100 enregistrements furent effectués).

Cette évolution est la suivante :

- a) La pression artérielle normale est d'environ 144 mm Hg. Ce chiffre est obtenu par la moyenne des 25 enregistrements réalisés sur nos chiens en

phase témoin. Il se trouve ramené à 139 mm Hg. si nous incluons dans notre statistique les chiffres de pression artérielle normale des quatorze chiens femelles objets des travaux de GUILLERMIN (78) et de SANTUCCI (143).

b) A la fin de la période intermédiaire de l'expérimentation, la pression artérielle moyenne de nos chiennes, qui ont alors un rein encapsulé et un rein sain, subit une légère augmentation. Elle est de 25 mm de mercure, chiffre obtenu d'après la moyenne des 28 enregistrements de cette période.

Cette augmentation de la pression artérielle apparaît après un délai d'encapsulation de 21 à 30 jours.

Il faut noter que lorsque la période d'encapsulation se prolonge (RHEA et ATHENA), le rôle éventuel de "facteur hypotenseur" joué par le rein sain semble s'amenuiser, puisque la pression artérielle se stabilise à un niveau déjà élevé.

c) Mais c'est surtout après la suppression du rein sain que la pression artérielle augmente de façon majeure. De nombreux auteurs, BRAUN-MENENDEZ (21) et FASCILOLO (47) chez le Chien, MEYER et LAGRUE (119) chez le Lapin, ont obtenus des résultats semblables.

Les chiffres les plus élevés sont enregistrés un mois environ après la néphrectomie.

Le syndrome hypertensif créé est très important. La moyenne des 45 chiffres de pression artérielle de la dernière phase est de 197 mm Hg. Soit une élévation tensionnelle moyenne de 53 mm Hg. par rapport aux chiffres témoins.

Ce résultat confirme l'élévation tensionnelle moyenne de 45 mm Hg obtenue par GUILLERMIN dans son expérimentation (78).

SANTUCCI (143) n'avait observé qu'une élévation tensionnelle moyenne de 28 mm Hg, chez des animaux ayant pourtant subi les mêmes interventions que les nôtres pour créer une hypertension. Mais il étudiait chez eux l'action des salidiurétiques sulfamidés au cours des diverses phases évolutives de l'hypertension rénale expérimentale. Il est probable que ce sont ces diurétiques et leur action sur la natriurèse qui ont réduit le degré d'élévation de pression artérielle.

Ceci met donc en valeur le rôle du Na dans l'hypertension d'origine rénale et souligne l'intérêt des salidiurétiques.

— Le mode évolutif du syndrome hypertensif créé, mérite aussi d'être souligné.

. Les enregistrements effectués 10 jours après la néphrectomie ne montrent pas une élévation notable de la pression artérielle (la spoliation sanguine opératoire et la dépression qui existe généralement pendant une période de convalescence après une intervention peuvent expliquer ce maintien des chiffres tensionnels).

. Les enregistrements effectués entre les 15° et 22° jours après la néph-

rectomie montrent en effet que le syndrome hypertensif s'installe alors et de manière progressive. Il atteint son maximum un mois environ après la néphrectomie.

Au delà, le syndrome hypertensif est stable, les enregistrements répétés ne montrent que des variations de 5 à 10 mm Hg sur des périodes longues (plus de 6 mois pour ATHENA).

Deux modes évolutifs particuliers ont été obtenus :

- . HERA réalise un tableau d'hypertension artérielle maligne. Deux mois d'encapsulation ont augmenté sa pression artérielle de près de 40 mm Hg. Après la néphrectomie l'élévation tensionnelle est finalement de plus de 70 mm Hg. Cette hypertension artérielle majeure (240 mm Hg) a pourtant été supportée pendant 26 jours.

- . A l'opposé, chez ARTEMIS, l'élévation moyenne des chiffres de pression artérielle n'est que de 20 mm Hg, malgré près de 6 mois d'évolution.

— Une deuxième modalité de surveillance de l'état vasculaire fut l'observation du fond d'oeil de nos animaux, et la prise de rétinophotographies.

Ces examens ont permis d'observer, chez deux chiennes hypertendues, un aspect de rétinite hypertensive avec des artères grêles, brillantes, quelques signes du croisement, sans oedème ni exsudat. Mais nous avons pu surtout suivre l'évolution d'une hypertension maligne chez HERA, qui présenta un décollement rétinien total et bilatéral. Un oedème très important et des hémorragies en flaqes, antérieures au décollement, furent observés. L'évolution de l'aspect hémorragique de la rétine permit de suspecter l'hémorragie cérébro-méningée qui se produisit finalement.

Ce mode de surveillance de l'état vasculaire fut donc très intéressant.

2 - EVOLUTION DE LA FONCTION GLOMERULAIRE DE FILTRATION -

a) Valeur normale -

Nous avons essayé de tirer des 21 mesures du filtrat glomérulaire, réalisées pendant la phase témoin de notre expérimentation, une valeur moyenne de ce filtrat chez le Chien femelle normal.

Les mesures ont été faites par la détermination des clearances de l'inuline et de la créatinine endogène.

Les valeurs de filtration glomérulaire mesurée simultanément par les clearances de l'inuline et de la créatinine endogène sont très superposables. Les clearances de ces deux substances sont donc utilisables pour mesurer cette filtration. Notre préférence est pourtant allée à la clearance de la créatinine endogène. En effet, l'absence d'introduction de substance étrangère dans l'organisme, ainsi que la facilité et la précision du dosage en assurent la signification. Les 21 valeurs obtenues ont été exprimées en ml par minute et par

kg de poids corporel (*).

La filtration glomérulaire moyenne est de $4,41 \pm 0,22$ ml/min/kg chez le Chien femelle normal; soit pour un chien de 17 kgs : $74,97 \pm 3,74$ ml/min.

Ce chiffre est en accord avec celui de STÖREN : $4,1 \pm 0,72$ ml/min/kg, moyenne de 6 mesures de filtration glomérulaire effectuées par la clearance de la créatinine chez 6 chiens normaux non anesthésiés de 14 à 19 kgs.

— Notons aussi la parfaite égalité fonctionnelle des deux reins normaux, la filtration glomérulaire de l'un ne diffère pas de plus de 3 ml/min., de celle de l'autre (à l'exception d'ATHENA dont un rein avait, en phase témoin, une filtration glomérulaire de 62 ml/min. contre 35 ml/min. pour l'autre).

b) Evolution sous hypertension -

Elle se fait en trois stades correspondant aux trois phases du développement du syndrome hypertensif.

— La filtration glomérulaire est stable pendant la durée de la phase témoin. Elle ne subit que des variations minimales autour d'une valeur moyenne. La somme des filtrats glomérulaires des deux reins normaux donne une valeur très proche de celle habituellement trouvée chez le Chien.

La technique de séparation des urines par double cystostomie ne semble donc pas modifier la fonction glomérulaire. Elle aurait pu, en effet, entraîner une augmentation légère des pressions urétérales. Or, celle-ci a pour conséquence d'augmenter le débit sanguin rénal (NASH et SELKURT (123)). Nous n'avons pas constaté de fait semblable.

— Dans la phase intermédiaire de notre expérimentation, un rein est sain et l'autre encapsulé. Nous observons que, si le premier maintient sa filtration au niveau des épreuves témoins, la filtration glomérulaire du second est très légèrement altérée par l'encapsulation. Le facteur traumatique est sans doute en cause, car nous obtenons des phénomènes du même ordre par la simple manipulation du rein, de façon moins durable cependant.

— Dans la phase suivant la néphrectomie du rein sain, deux modes évolutifs sont possibles :

. Le début est commun aux deux. Il correspond à la période qui suit immédiatement la néphrectomie et pendant laquelle la filtration glomérulaire du seul rein encapsulé restant est généralement augmentée.

(*) Une telle modalité d'expression, nous le savons, est discutable: mais n'avant pu utiliser des chiennes de même race, nous ne pouvons ramener nos valeurs au mètre carré de surface corporelle.

Ceci pourrait être expliqué par l'augmentation de la pression artérielle générale, donc de la pression de filtration. OHLER (127) sur des reins de rats a obtenu une relation linéaire entre la pression artérielle et l'irrigation rénale mesurée par le flux sanguin veineux. Mais nous avons vu que la pression artérielle n'atteignait son niveau maximum qu'un mois après la néphrectomie; les deux évolutions sont donc dissociées.

C'est sans doute la suppression du rein sain qui est à l'origine de l'augmentation passagère de la filtration glomérulaire.

Nous savons en effet qu'un phénomène de compensation immédiat a lieu après l'exclusion d'un rein. Ce fait est observé en expérimentation aiguë (*), après la ligature de l'artère rénale ou de l'uretère de l'un des deux reins. Ceci existe aussi en clinique après néphrectomie d'un rein fonctionnel (en particulier néoplasique ou après un traumatisme). Cette compensation est alors volumétrique (hydrique) et électrolytique, donc quantitative et qualitative. Chez nos animaux, un phénomène semblable doit se produire. Puis le rein essaye de réaliser son hypertrophie compensatrice, mais celle-ci va être limitée par la capsule de cellophane. Or, VASILENKO (168, 169) et MENENDEZ (118) ont précisé que l'hypertrophie se développe surtout pendant les trois premières semaines suivant la néphrectomie.

— Au delà de ce premier stade commun, deux évolutions sont possibles

- La première trouvée, chez les chiennes PENELOPE et POMONE, se fait dans le sens d'une lente diminution de la filtration glomérulaire.
- La deuxième (FLORE - ATHENA - HERA - ARTEMIS) se fait plutôt dans le sens d'un maintien de la filtration à un niveau très proche de celui de la phase témoin.

Nous devons souligner cette constance de la fonction de filtration glomérulaire, malgré le maintien d'un syndrome hypertensif très élevé à cette période.

Quant à l'altération terminale de la filtration glomérulaire chez deux de nos chiennes, elle est probablement due à des modifications structurales fines. WHITE (175) a émis l'hypothèse que, chez le Rat, la diminution de la filtration glomérulaire, malgré un flux plasmatique normal, pourrait être due à des modifications de la membrane glomérulaire, secondaire aux procédés expérimentaux (création d'hypertension par un régime sans choline ni potassium). KOLETSKY (100) et HATT (86) ont précisé que l'hypertension artérielle entraînait des altérations glomérulaires : épaississement des artérioles, hyalinisation des bouquets, etc...

Or, les observations histologiques effectuées sur PENELOPE montrent des "lésions importantes et actives. Les glomérules sont très atteints : capsule de Bowmann très épaissie, prolifération cellulaire du floccule. Les artérioles ont une fibrose importante de l'adventice, une média modérément épaissie et

(*) Observations du Laboratoire, non publiées.

une intima normale. "

L'hypertension artérielle a donc induit probablement ces lésions histologiques qui expliquent l'altération fonctionnelle terminale observée seulement chez certains animaux.

3 - EVOLUTION DE LA FONCTION TUBULAIRE DE SECRETION JUGEE PAR LE Tm PAH -

a) Valeur normale -

De nombreux auteurs ont signalé la variabilité du Tm PAH selon les conditions expérimentales (niveau de saturation tubulaire, anesthésie, etc...) et surtout la variabilité d'un animal à l'autre (ASHEIM (4), STOREN (157), MALVIN (115), HARTH et KREIENBERG (84)).

C'est pourquoi nous avons étudié les modifications de ce Tm PAH sous l'influence du syndrome hypertensif, par rapport à sa valeur témoin déterminée auparavant dans les mêmes conditions, par les mêmes méthodes, chez les mêmes animaux.

Nous ne donnerons, à titre indicatif, que la valeur moyenne de capacité maximale de sécrétion du PAH. Cette valeur a été obtenue par les résultats des 21 mesures du Tm PAH effectuées en phase témoin.

La capacité maximale de sécrétion du PAH exprimée en mg par minute et par kg de poids corporel est de : 1.97 ± 0.15 mg/min/kg, valeur supérieure à celle obtenue par ASHEIM (4) sur 16 chiens et qui est de 1.21 ± 0.34 mg/min/kg.

b) Après son encapsulation, le rein diminue légèrement sa capacité maximale de sécrétion du PAH. Ceci peut être dû à la diminution contemporaine de la filtration glomérulaire, ce qui est peu probable, car à une concentration plasmatique assurant une saturation des fonctions excrétrices, l'élimination du PAH est surtout tubulaire.

GUILLERMIN avec de faibles concentrations de PAH a étudié l'évolution de la fraction filtrée et de la fraction sécrétée du PAH chez trois chiennes ayant un rein encapsulé. Il observait que c'était surtout cette dernière qui était légèrement abaissée.

Il est intéressant d'effectuer cette même étude, avant et après l'encapsulation, à haute concentration plasmatique (conditions de mesure du Tm PAH).

Réalisée chez tous nos animaux, nous rapporterons dans le tableau p.82, les résultats chez une chienne dont l'évolution du syndrome hypertensif peut être considérée comme typique (POMONE) et ceux obtenus chez HERA dont l'hypertension artérielle fut très importante et très grave (hypertension maligne).

Ces chiffres montrent que l'encapsulation rénale entraîne :

• Chez POMONE une légère diminution de la fraction filtrée (F), inférieure à 18 p.100, alors que la fraction sécrétée (qui est ici le Tm PAH) baisse

POMONE Chienne de 20 kg.		Rein Droit		Rein Gauche		HERA Chienne de 12 kg.		Rein Droit		Rein Gauche	
Dates		F	T	F	T	Dates		F	T	F	T
		25.57	16.63	27.45	20.80			17.50	24.50	18.70	26.44
30.3.65		26.25	21.42	26.25	20.90	7.12.65		12.30	13.05	13.50	17.40
2.4.65		22.10	21.12	22.10	22.45	14.12.65		22.90	21.60	18.00	18.66
26.4.65						21.12.65					
M		24.64	19.72	25.26	21.38	M		17.56	19.71	16.73	21.50
27.4.65		ENCAPSULATION				25.1.65		ENCAPSULATION			
10.5.65		18.40	15.00	19.52	18.10	15.2.65		42.20	16.15	18.20	7.16
13.5.65		25.85	14.70	24.75	16.85	3.3.65		28.90	22.50	18.00	6.80
19.5.65		20.90	23.60	17.05	14.46	15.3.65		42.70	22.90	11.90	8.50
M		21.71	17.73	20.44	16.47	M		37.60	20.51	16.10	7.48
21.5.65		NEPHRECTOMIE				29.3.65		NEPHRECTOMIE			
31.5.65				28.60	12.65	5.4.65				18.00	15.40
7.6.65				41.60	25.60	12.4.65				15.05	12.75
16.6.65				17.50	14.70	22.4.65				12.50	5.75
28.6.65				28.00	15.20						
15.7.65				27.30	15.40						
M				28.60	16.71	M				15.18	11.30

F = fraction filtrée mg/mn.

T =

fraction secrétée mg/mn.

M = moyenne des valeurs

de plus de 25 p.100.

. Chez HERA la fraction filtrée F n'est pas altérée de plus de 1 p.100, alors que la quantité maximale secrétée (Tm PAH) est diminuée de près de 60 p.100 de sa valeur.

L'encapsulation rénale altère donc plus la fonction tubulaire de sécrétion que la fonction glomérulaire de filtration du para-amino-hippurate de Na.

c) Après la néphrectomie du rein sain, la pression artérielle augmente encore progressivement, avant de se stabiliser à un chiffre élevé, chez toutes nos chiennes, sauf ARTEMIS qui peut ainsi faire figure de témoin.

La fonction tubulaire de sécrétion du rein encapsulé évolue en deux phases distinctes :

- dans une première période, le rein encapsulé retrouve une capacité maximale de sécrétion du PAH plus élevée qu'à la phase intermédiaire mais qui n'atteint jamais le chiffre de la phase témoin. Ceci correspond probablement à un essai de compensation de la perte du rein sain.

En effet, l'étude des valeurs respectives des fractions de PAH, filtrée et secrétée, montre que la fraction filtrée peut être parfois augmentée (POMONE, PENELOPE, FLORE ...) mais aussi non modifiée (HERA). Ainsi, l'augmentation de pression artérielle modifie peu la filtration et ne joue donc qu'un rôle partiel dans cette compensation du Tm PAH.

C'est donc un début d'hypertrophie compensatrice qui doit expliquer l'augmentation passagère du Tm PAH. Puis la capsule de cellophane et la réaction périnéphritique scléreuse vont s'opposer à cette hypertrophie, d'où la création de l'ischémie et l'augmentation des chiffres de pression artérielle.

- Après cette période initiale, l'hypertension artérielle est installée et la phase de défaillance de la fonction tubulaire apparaît généralement un mois après la néphrectomie (donc à la période où la pression artérielle est à son maximum). Elle va réaliser une réduction moyenne de 50 p.100 de la fonction tubulaire de sécrétion jugée par le Tm PAH.

Une étude des valeurs respectives des fractions filtré et secrétée, rassemblées dans le tableau de la page ci-contre, est intéressante. Elle montre qu'en phase terminale d'évolution:

- si la fraction filtrée de PAH (F) diminue chez POMONE de 12 p.100, la capacité maximale de sécrétion diminue dans le même temps de plus de 30 p.100.
- chez HERA si la fraction filtrée baisse de 35 p.100, le Tm PAH diminue de plus de 50 p.100.

Ainsi, à l'hypertension artérielle par ischémie rénale est liée de manière prépondérante une atteinte de la fonction tubulaire de sécrétion.

Or, l'altération d'une fonction rénale, comme l'a rappelé PAGET (132) peut être d'ordre fonctionnel ou lésionnel.

Si elle est d'ordre lésionnel, comment peuvent s'expliquer les lésions ?

Nous ne pensons pas que les techniques opératoires soient en cause. Elles auraient pu en effet créer une atteinte rénale proche de la glomérulo-sclérose rénale du chien, étudiée par NUNES PETISCA (124). Or, d'une part les valeurs fonctionnelles pendant les deux premières phases d'expérimentation sont très proches des chiffres habituellement trouvés chez le Chien normal, et d'autre part, les fonctions rénales ne s'altèrent que lorsque la pression artérielle devient très élevée (peu d'altération chez ARTEMIS où l'élévation tensionnelle fut très modérée).

C'est donc que l'hypertension artérielle et les altérations fonctionnelles observées sont liées entre elles.

Nos résultats expérimentaux sont en accord avec ceux de COLLINGS (32) obtenus sur des chiens hypertendus par encapsulation d'un rein dans une enveloppe de gaze imprégnée de collodion. Il avait en effet rapporté une altération du Tm PAH qui aboutissait en fin d'évolution à une suppression totale de la possibilité d'excrétion du PAH par le tube.

Nous avons certes observé une altération de la sécrétion, mais jamais une suppression (même pendant la phase terminale de l'évolution de HERA). COLLINGS a d'ailleurs obtenu ces résultats chez des animaux dont le rein était très ischémié, puisque chez ces mêmes chiens, SCHWANN (158) a trouvé un volume sanguin intra-rénal très réduit : inférieur à 16 ml pour 100 grammes de tissu rénal.

Cette diminution du flot sanguin rénal pourrait alors être telle que l'apport en PAH pour le rein devienne inférieur au niveau de Tm (MALVIN (115)).

Pouvons-nous trouver une hypothèse explicative à l'abaissement du niveau de sécrétion tubulaire ?

BOCK (17) nous en fournit une première. Etudiant l'action de perfusion d'hypertensine II sur les clearances rénales (en particulier du PAH et de l'inuline) et sur l'hémodynamique rénale, il observe un abaissement des fonctions glomérulaire et tubulaire. Il l'explique par une augmentation de la résistance vasculaire péri-glomérulaire qui va augmenter la résistance vasculaire rénale en même temps que se produit l'élévation de la pression artérielle.

Si le système rénine-angiotensine joue un rôle il pourrait donc expliquer en partie les altérations fonctionnelles observées lors des premières phases d'une hypertension artérielle d'origine rénale. Mais l'hypertension s'accompagne aussi de modifications hydroélectrolytiques. Elles sont caractérisées en particulier par une augmentation du Na intracellulaire (CIER (31)). Or celle-ci entraîne une hyper-réactivité périphérique aux agents vaso-constricteurs normaux des fibres musculaires lisses des vaisseaux.

Il est probable que l'hypertonie existe aussi au niveau des artéioles intrarénales. L'étude de la circulation intra-rénale (EDLING (43)) et celle de l'hémodynamique rénale (GUEDON (79)), montrent la présence de zones capillaires correspondant aux divers éléments constitutifs du néphron. MALVIN (162) a souligné que ces zones capillaires pouvaient se situer à des niveaux tensionnels différents.

Or les résultats des techniques "stop-flow" suggèrent que le PAH est extrait uniquement par la fraction corticale de la circulation rénale. ASTOIN (6) en déduit que si le Tm PAH s'abaisse finalement dans l'hypertension artérielle expérimentale, c'est que sans doute, la fraction corticale de la circulation rénale est atteinte de façon prépondérante par rapport à l'ensemble.

THURAU (162) mesurant par microponction la pression dans les tubuli et celle dans les capillaires péritubulaires du rein de Rat, a en effet observé qu'elles restent pratiquement constantes quand la pression artérielle varie.

Aussi, nous pensons qu'il est difficile de rapporter la dépression du Tm PAH à des modifications "d'ordre vasculaire", mais plutôt à une baisse des fonctions propres des cellules tubulaires rénales.

Nous devons donc nous borner à résumer les résultats de notre étude sur l'évolution de la fonction sécrétoire du tube. L'hypertension artérielle expérimentale d'origine rénale entraîne une altération de la fonction tubulaire de sécrétion (mesurée par le Tm PAH).

- on observe en effet une diminution de l'excrétion du PAH.
- dans le même temps, la fonction glomérulaire de filtration n'est pratiquement pas atteinte (altération minime inconstante).
- la capacité maximale de sécrétion tubulaire (Tm PAH) est par contre altérée de manière importante.

Ceci peut-il permettre de préciser les résultats retrouvés en pathologie humaine ? L'état d'hypertension artérielle chronique s'accompagne aussi chez l'Homme de modifications des fonctions rénales. On a décrit ainsi un abaissement du flux plasmatique rénal et de l'excrétion tubulaire du PAH (POZET (136), VEYRAT (171)). Mais nous pensons qu'il est pratiquement impossible d'établir une analogie entre une expérimentation menée chez le Chien et une évolution chez l'Homme beaucoup plus longue et plus complexe.

4 - EVOLUTION DE LA FONCTION TUBULAIRE DE REABSORPTION JUGEE PAR LE TmG -

a) L'étude de la capacité maximale normale de réabsorption du glucose fut réalisée pendant la phase témoin de notre expérimentation.

Cette étude appelle quelques commentaires :

. Quatre de nos animaux : POMONE, FLORE, HERA et RHEA ont un TmG très voisin pour chacun de leurs deux reins normaux.

. En revanche, pour ATHENA et ARTEMIS le TmG d'un rein dépasse respectivement de 60 mg/min. et de 30 mg/min. le TmG de l'autre.

. Pour chacun des reins de nos animaux les valeurs de TmG sont rela-

tivement groupées autour d'un chiffre moyen.

Mais d'un animal à l'autre, il existe une variabilité extrême de la capacité maximale globale de réabsorption du glucose. Un fait semblable se produit d'ailleurs chez l'Homme.

Les chiffres de TmG moyens normaux s'étalent, en effet, entre 154 mg/min. et 439 mg/min.

MALVIN (115) chez des chiens normaux de 12 à 23 kgs a obtenu des valeurs moyennes de TmG allant de 210 à 490 mg/min.

Notre chiffre moyen a été calculé par la moyenne des 18 valeurs de TmG obtenues pendant la phase témoin.

La capacité maximale de réabsorption du glucose, exprimée en mg par minute et par kilogramme de poids corporel est de : $15,22 \pm 0,94$ mg/min/kg.

Compte-tenu de la variabilité individuelle du TmG, une étude de l'évolution de la fonction de réabsorption peut difficilement faire appel à une moyenne statistique obtenue à partir de valeurs tirées d'épreuves isolées sur des animaux différents.

C'est pourquoi nous avons étudié les modifications de TmG, sous l'influence du syndrome hypertensif créé, par rapport à sa valeur précisée auparavant pour chaque animal.

b) pendant la phase intermédiaire de l'expérimentation, il apparaît une constante augmentation du TmG au niveau du rein sain alors que pour le rein encapsulé, la capacité maximale de réabsorption reste au niveau témoin, ou s'altère déjà le plus souvent.

- l'augmentation de la capacité maximale de réabsorption du rein sain paraît difficile à expliquer car pendant la période témoin, ce rein était déjà exploré dans ses capacités fonctionnelles maximales. Quelques explications sont possibles.

En effet, si le Tm PAH est indépendant de la masse de PAH filtrée, le TmG est directement lié, quant à lui, à la fraction filtrée. " Si la filtration varie, il faut qu'en même temps le TG varie " GOVAERTS (70). Alors qu'il étudiait l'excrétion du glucose chez le Chien, il remarque que "lorsque certains jours la filtration glomérulaire était moindre que d'autres, le seuil ne se modifiait guère et c'était le TmG qui diminuait".

Chez nos animaux, lorsque les néphrons vont être soumis à l'augmentation de la pression artérielle, créée par l'encapsulation (20 mm Hg), la fraction filtrée de glucose va être plus importante.

Or la filtration glucosée nous est donnée graphiquement par la pente de la droite des débits glucosés urinaires en fonction des glycémies (voir schéma page 44). La filtration glucosée est plus importante si cette pente augmente ce qui est justement le cas pendant cette phase de notre expérimentation. L'évolution du TmG du rein sain d'ARTEMIS est aussi une démonstration du rôle joué par l'augmentation de pression artérielle. En effet, la pression artérielle

ne s'étant pas modifiée chez elle, le TmG reste stable.

c) Après la néphrectomie du rein sain, la fonction tubulaire de réabsorption évolue en deux phases.

. Pendant la première, le rein encapsulé essaie de maintenir son TmG au niveau de celui de la phase intermédiaire.

. Après ces trois semaines, apparaît une altération progressive de la capacité maximale de réabsorption du glucose. Elle va être telle que le TmG final a une valeur moyenne qui n'est plus que 55 p.100 de celle de la phase témoin.

COLLINGS (32) chez 9 chiens hypertendus par encapsulation rénale avait observé une diminution du TmG de 50 p.100, mais le flux plasmatique rénal diminuait en même temps de 60 p.100.

Chez nos animaux l'altération du TmG apparaît alors que l'hypertension artérielle atteint ses valeurs les plus élevées. La fraction filtrée de glucose devrait donc être augmentée, mais en même temps que l'hypertension, existent alors des altérations histologiques glomérulaires (HATT (86,88), KOLETSKY (100)). L'étude de la filtration glomérulaire réalisée lors des épreuves de mesure du Tm PAH, à la même période, montre qu'elle est demeurée à peu près stable. Les deux facteurs : augmentation de la pression de filtration et augmentation des "résistances" semblent donc s'équilibrer.

De plus, si des lésions glomérulaires sont liées à l'hypertension artérielle, des altérations histologiques tubulaires n'ont jamais été décrites et les vérifications n'en ont pas montrées.

Ainsi, dans nos conditions expérimentales, l'hypertension artérielle s'accompagne d'une altération de la fonction tubulaire de réabsorption qui ne peut s'expliquer pour l'instant que par une diminution des capacités fonctionnelles des cellules tubulaires. Elle est en effet indépendante de la filtration glomérulaire, qui n'est pratiquement pas altérée.

L'altération de la fonction tubulaire de réabsorption semble enfin plus importante que celle de la fonction tubulaire de sécrétion.

Ces considérations n'auraient finalement qu'un intérêt spéculatif s'il n'existait en pathologie humaine de très nombreux syndromes hypertensifs. Ils s'accompagnent souvent de modifications des fonctions rénales; en particulier une altération des fonctions tubulaires de réabsorption est aussi retrouvée (TmG abaissé).

Notre étude, si elle confirme les résultats trouvés en clinique ne permettra sans doute pas de prévoir l'évolution des fonctions rénales d'individus hypertendus, mais elle éclaire peut-être un peu la pathogène des altérations observées.

Nous aurions voulu effectuer cette étude sur un nombre d'animaux plus importants, mais quelques morts en cours d'expérimentation nous en ont empêché.

Nos résultats portent malgré tout sur quelques 110 épreuves de mesure du Tm PAH, et sur 100 mesures du TmG. Ces épreuves ont toujours été effectuées dans les mêmes conditions et de manière comparative. Les dosages toujours réalisés par la même personne ou par nos soins en cas de "défaillance" de façon à limiter les variations.

Nous aurions aimé rechercher aussi les modifications des autres fonctions rénales, sous l'influence de l'hypertension artérielle. Une étude des modifications éventuelles apportées à son rôle de régulation de l'équilibre acido-basique de l'organisme aurait pu être réalisée par le jeu d'épreuves statiques (pH sanguin et urinaire) et dynamique (épreuve d'acidurie provoquée ou mesure de la réabsorption des bicarbonates). Nous n'avons pu la réaliser, faute de temps, et il nous a été impossible d'exploiter un protocole d'étude de l'élimination des amino-acides urinaires par chromatographie, alors qu'il aurait pu permettre de juger les éventuelles modifications apportées en ce domaine par une hypertension artérielle expérimentale.

— Les études menées au Laboratoire ont confirmé le rôle joué par le sodium dans l'hypertension artérielle : CIER et Coll. (30, 31).

. Ce rôle a d'abord été suspecté d'après les effets du régime sans sel. Les inconvénients de ce dernier ont ensuite conduit à associer, à une réduction de l'apport sodé, des substances augmentant la fuite rénale du sodium.

. Le rôle du sodium est actuellement confirmé par les travaux se rapportant aux troubles de la répartition de cet ion dans l'hypertension artérielle.

Chez des animaux rendus expérimentalement hypertendus, en particulier à la suite d'ischémie rénale, de nombreux auteurs ont pu mettre en évidence une surcharge sodée au niveau des parois vasculaires elles-mêmes : TOBIAN et Coll. (164), MILLIEZ et Coll. (119), GRAVILESCU (72), BRIOT et BAILLET (23), KOLETISKY (101), MARINI (116) ...

. L'efficacité des diurétiques est prouvée en clinique et expérimentalement. SANTUCCI (143), dans sa thèse, a étudié l'action des salidiurétiques au cours des diverses phases évolutives de l'hypertension rénale expérimentale, réalisée selon des techniques identiques aux nôtres. Il a constaté que ces salidiurétiques pouvaient limiter le développement de l'hypertension expérimentale. L'élévation tensionnelle moyenne obtenue chez ses animaux ne fut, en effet, que de 28 mm Hg, alors que nous avons obtenu, avec les mêmes techniques, une élévation tensionnelle de 55 mm Hg. De plus ses animaux n'ont pas pris de poids au cours de l'expérimentation, alors que les nôtres (soumis à un régime aussi constant que possible) ont présenté une augmentation pondérale de plus de 3 kgs en moyenne.

. Paradoxalement le rein de chiens rendus hypertendus par encapsulation d'un rein et néphrectomie controlatérale dépasse les possibilités d'élimination du sodium qu'il possédait initialement : GUILLERMIN (78), SANTUCCI (143); il ne peut cependant pas compenser la perte du viscère sain.

Cette compensation partielle, mais certaine, est peut être liée au maintien d'une fonction de filtration glomérulaire à une valeur à peu près normale, alors que les fonctions tubulaires, en particulier de réabsorption, sont considérablement réduites.

Les études que nous avons menées, confirment en effet que, dans nos conditions expérimentales, les altérations sont surtout tubulaires.

Nous observons :

- . Que la fonction glomérulaire de filtration, jugée par la clearance de la créatinine endogène et la filtration glucosée, n'est pratiquement pas atteinte.
- . Dans le même temps, la fonction tubulaire de sécrétion (jugée par le T_m PAH) est réduite d'environ 50 p.100.
- . La fonction tubulaire de réabsorption (jugée par le T_mG) est altérée de façon plus importante encore : diminution moyenne du T_mG de 55 p.100.

CONCLUSIONS

- 1 - L'exploration de la valeur fonctionnelle de chacun des deux reins au cours de l'évolution d'une hypertension artérielle expérimentale (créée par encapsulation d'un rein dans la cellophane et néphrectomie controlatérale) a pu être réalisée chez le Chien grâce à une technique chirurgicale de dédoublement de la vessie.

Ceci permet, pendant plusieurs mois, la récolte séparée des urines émises par chacun des deux reins d'un animal non anesthésié, sans limitation ni dans la durée des prélèvements, ni dans leur nombre.

- 2 - Les études ont été effectuées après un conditionnement de chaque animal, qu'il est capital de réaliser, mais qui fut toujours aisé.

- 3 - Les épreuves pratiquées ont été les suivantes :

— Exploration de la fonction glomérulaire de filtration, par la détermination des clearances de la créatinine endogène et de l'inuline.

— Exploration de la fonction tubulaire de sécrétion, par la mesure de la capacité maximale de sécrétion du para-amino-hippurate de sodium (Tm PAH).

— Exploration de la fonction tubulaire de réabsorption, par la mesure de la capacité maximale de réabsorption du glucose (TmG).

- 4 - Les épreuves fonctionnelles ont été pratiquées aux trois temps de l'évolution de l'hypertension artérielle expérimentale, à savoir :

- a) les deux reins étant intacts (épreuves témoins : phase I)
- b) un des reins étant encapsulé dans une feuille de cellophane, l'autre viscère étant intact : phase II.
- c) après ablation du rein sain, le viscère restant étant encapsulé : phase III.

- 5 - Les résultats rapportés ont été tirés des déterminations de 110 Tm PAH et de 100 TmG effectuées sur sept chiens femelles, l'expérimentation n'ayant été menée à terme que pour six d'entre eux.
- 6 - La mesure de la pression artérielle, par ponction directe de l'artère fémorale chez l'animal non anesthésié, a montré l'évolution suivante :
 - la pression artérielle augmente en moyenne de 25 mm Hg après l'encapsulation.
 - l'élévation tensionnelle la plus importante : 53 mm Hg (moyenne de 45 enregistrements) est obtenue après la néphrectomie du viscère sain.
 - l'hypertension artérielle créée reste ensuite stable.
- 7 - a) La valeur moyenne de la filtration glomérulaire du chien femelle normal, calculée d'après les 21 mesures de filtration glomérulaire effectuées à la phase témoin, est de :
$$4,41 \pm 0,22 \text{ ml/min/kg.}$$
 - b) Pendant la phase II de l'expérimentation, la fonction de filtration du viscère sain n'est pratiquement pas perturbée. Celle du rein encapsulé est légèrement altérée.
 - c) Pendant la phase III, alors que l'hypertension est la plus importante, la filtration glomérulaire du rein encapsulé restant se maintient le plus souvent à un niveau très proche de celui de la phase témoin.
- 8 - a) La fonction tubulaire de sécrétion a été objectivée par la détermination du Tm PAH; la valeur normale (moyenne des 21 mesures effectuées à la phase témoin) est de :
$$1,97 \pm 0,15 \text{ mg/min/kg.}$$
 - b) L'hypertension artérielle expérimentale d'origine rénale, s'accompagne d'une altération importante (50 p.100) de la capacité maximale de sécrétion du PAH.
- 9 - a) La fonction tubulaire de réabsorption a été testée par la détermination du TmG. Compte tenu de la variabilité individuelle du TmG, un chiffre moyen est peu significatif, celui que nous avons obtenu est de :
$$15,22 \pm 0,94 \text{ mg/min /kg.}$$
 - b) Dans nos conditions expérimentales, l'hypertension artérielle s'accompagne d'une importante altération de la fonction tubulaire de réabsorption (le TmG diminue de 55 p.100 de sa valeur).
- 10 - L'hypertension artérielle d'origine rénale s'accompagne donc surtout d'altération des fonctions tubulaires rénales, qui ne peuvent s'expliquer pour l'instant que par une diminution des capacités fonctionnelles métaboliques des cellules tubulaires elles-mêmes.

B I B L I O G R A P H I E

1. AMERIO (A.) et coll. - Sulla variabilité delle clearance di alcuni prodotti (Inulina-Sodium Thiosulfato) nella valutazione della filtrazione glomerulare.
Minerva Med., 1965, 56, 145.
2. ANIKIN (G.D.), BERKHIN (E.B.) - Détermination comparative de la filtration glomérulaire chez le Chien par la méthode de l'inuline et de la créatinine.
Fiziol. Zh.SSSR. Sechenov. 1962, 48, 1494. En Russe.
3. ARDISSON (J.L.) - L'anémie expérimentale -
Thèse Médecine, Marseille 1953.
4. ASHEIM (A.), PERSSON (F.) et PERSSON (S.) - Renal clearance in dogs with regard to variation according to age and sex.
Act. Physiol. Scand., 1961, 51, 150
5. ASTOIN (M.), ALTMAN (J.) et DUCROT (H.) - Analyse de la relation entre la pression de perfusion du rein "in situ" et le débit sanguin rénal, mesuré par méthode directe chez le Chien.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1963, 8, 979
6. ASTOIN (M.) - Influence des variations du flux sanguin rénal et de la pression artérielle, sur le taux d'extraction du PAH.
J. Physiol., Paris, 1964, 56, 280
7. BABICS (A.), BIRO (J.) et MAGASI (P.) - Comparative analysis of bilateral renal activity.
Acta Chir. Acad. Sci. Hungar, 1964, 5, 247
8. BALINT (P.), FEKETE (A.) et HAJDU (A.) - An interoceptive reflex in the regulation of renal function.
Acta Med. Scand., 1956, 154, 407
9. BALINT (P.), KISS (E.) et SZALAY (Z.) - On the measurement of glomerular filtration rate in the dog.
Acta physiol. Acad. Sci. Hungar, 1957, 12, 125
10. BALINT (P.) et FORGACS (J.) - Considerations on the evaluation of the clearance methods.
Acta Physiol. Acad. Sci. Hungar, 1964, 25, 203
11. BERT (G.), ANSELMINO (A.) et MATHIS (I.) - Comportamento della clearance e dell' indice di estrazione dell'acido PAH nel cane normale anestetizzato.
Arch. E. Maragliano Patol. Clin. Ital., 1963, 4, 435
12. BESCH (P.K.) - Adrenocortical steroid profile in the hypertensive dog.
Dissert. Abstr. U.S.A., 1961, 22, 412
13. BINET (L.), LEBLANC (M.) et DEJOURS (P.) - Mesures simultanées de la clearance de l'inuline et de la clearance de l'acide para-amino-hippurique chez le Rat.
J. Physiol., Paris, 1956, 4, 803
14. BLALOCK (A.) et LEVY (S.E.) - Studies on the etiology of renal hypertension.
Ann. Surg., 1937, 106, 826
15. BLAKE (W.D.), WEGRIA (R.), WARD (H.P.) et FRANK (C.W.) - Effect of renal arterial constriction on excretion of Na and water.
Am. J. Physiol., 1950, 163, 422
16. BLAQUIER (P.) et TAQUINI (A.C.) - Discussion of reports on renal factors in hypertension.
Circulation U.S.A., 1958, 17, 678
17. BOCK (K.D.), KRECKE (H.J.) - Die Wirkung von synthetischem Hypertensin II auf die PAH - und Inulin-Clearance, die renale Hämodynamik und die Diurese beim Menschen.
Klin. Wschr. Dtsch., 1958, 36, 69
18. BOHR (D.F.) - Conference on electrolyte and adrenals factors in human and experimental renal hypertension.
Circulation U.S.A., 1958, 17, 782

19. BRAUN-MENENDEZ (E.) et FASCILOLO (J.C.) - Accion vasoconstrictora e hipertensora de la sangre venosa del riñon en isquemia incompleta aguda.
Rev. Soc. Arg. Biol., 1939, 15, 161
20. BRAUN-MENENDEZ (E.) et PALADINI (A.C.) - Pressor polypeptides formed in vivo and in vitro as a mediators of renal hypertension.
Circulation U.S.A., 1958, 17, 672
21. BRAUN-MENENDEZ (E.) - Conference on mechanism of protective action of kidney and relation of renoprival to chronic renal hypertension.
Circulation U.S.A., 1958, 17, 728
22. BRIGANTI (S.) - Il valore della clearance della creatinina endogena nella valutazione della funzione renale.
Patol. sper. Ital., 1956, 44, 234
23. BRIOT (C.) et BAILLET (J.) - Anomalies électrolytiques des parois vasculaires et hypertension expérimentale chez le Rat.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1963, 8, 165
24. BRODWALL (E.K.) - The extraction of PAH as a tubular function test.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. Norway, 1964, 16, 292
25. BURGÉN (A.S.V.) - A theoretical treatment of glucose reabsorption in the kidney.
Canad. J. Biochem. Physiol., 1956, 34, 466
26. CHINARD (F.P.) - Relative renal excretion patterns of para-amino- hippurate (PAH) and glomerular substances.
Am. J. Physiol., 1956, 185, 413
27. CHINARD (F.P.), TAYLOR (W.R.), NOLAN (M.F.) et ENNS (T.) - Transport of glucose by the renal tubule cells of anesthetized dogs.
Science U.S.A., 1957, 125, 736
28. CHINARD (F.P.), TAYLOR (W.R.), NOLAN (M.F.) et ENNS (T.) - Renal handling of glucose in dogs.
Am. J. Physiol., 1959, 196, 535
29. CIER (J.F.) - Les enseignements de la Médecine expérimentale dans les problèmes de l'hypertension.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1961, 6, 73
30. CIER (J.F.), BESSON (J.) et CHAMBON (R.) - La pénétration intra-cellulaire du sodium dans l'hypertension artérielle par surcharge en chlorure de sodium chez le Rat.
C.R. Soc. Biol., 1963, 157, 307
31. CIER (J.F.), MAULARD (C.) et SITE (J.) - La pénétration intra-cellulaire du sodium dans l'hypertension rénale expérimentale chez le Rat.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1964, 9, 1053
32. COLLINGS (W.D.), SWANN (H.G.) - Renal clearances in dogs with reduced renal distension.
Fed. Proceed., 1959, 18, 29
33. COLLINS (D.A.) - Hypertension from constriction of arteries of denervated kidneys.
Am. J. Physiol., 1936, 116, 616
34. COLLINS (D.A.) et WOOD (E.H.) - Experimental renal hypertension and adrenalectomy.
Am. J. Physiol., 1938, 123, 224
35. DAVIS (J.O.), CARPENTER (C.C.) et AYERS (C.R.) - Relation of renin and angiotensin II to the control of aldosterone secretion.
Circul. Res., 1962, 11, 171
36. DECSI (L.) - Über die Eigentümlichkeiten der renalen Zuckersorption beim Kaninchen.
Acta Physiol. Acad. Sc. hungar, 1958, 13, 255
37. DE JONGH (D.K.) et KOK (K.) - Investigation into the estimation of inulin and PAH clearances in rats.
Acta Physiol. Pharmacol. NeerL., 1955, 4, 222
38. DEVENY (I.), ENDES (P.), DAUDA (G.Y.) et KRAUSZ (G.) - Das Verhalten der granulierten Zellen des juxtaglomerulären Apparates nach uni- und bilateraler Inkapsulation der Niere.
Naunyn Schmiedeberg Arch. Exp. Path., 1964, 247, 445
39. DICKER (E.) - Résultats de l'anastomose de reins normaux au cou de chiens hypertendus par compression de leurs artères rénales.
C.R. Soc. Biol., 1937, 126, 913

40. DUMONT (L.) - Contribution à l'étude de l'hypertension artérielle par ischémie rénale.
Thèse agrégative Enseignement Supérieur, LIÈGE 1946
41. DZURIK (R.), KRAJCI-LAZARY (B.) et BRIX (M.) - The glucose lactic and free fatty acids uptake by the dog kidneys.
Biologica Ceskosl., 1964, 19, 186
42. EDELMAN (R.) et HARTROFT (P.M.) - Localization of renin in juxta glomerular cells of rabbit and dog through the use of the fluorescent antibody technique.
Circ. Res., 1961, 9, 1069
43. EDLING (N.P.G.), HELANDER (C.G.), PERSSON (F.) et ASHEIM (A.) - Renal function after aortography with large contrast medium doses. An experimental study in dogs.
Acta Radiol. Suède, 1958, 50, 351
44. ELLIOTT (H.C.) - Fluorometric microanalysis of plasma hippuric acid and comparison of hippurate with p-aminhippurate clearances in dogs.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 116, 268
45. ESCOUSSE (A.) - Déséquilibres électrolytiques et hypertension rénale expérimentale (à propos de quelques observations recueillies chez le Rat).
Thèse Médecine, LYON 1960
46. FABRE (H.), FABRE (R.), LINQUETTE (Y.) et SILORET (J.) - Les modifications électrocardiographiques consécutives à l'HTA expérimentale aiguë chez le Chien.
J. Physiol., Paris, 1957, 49, 151
47. FASCILOLO (J.C.) - Action du rein sain sur l'hypertension artérielle par ischémie rénale.
C.R. Soc. Biol., 1938, 128, 1129
48. FASCILOLO (J.C.) - L'hypertension artérielle par ischémie rénale ne dépend pas des surrénales.
C.R. Soc. Biol., 1938, 128, 1130
49. FLOYER (M.A.) - The role of the kidney in the mechanism of experimental hypertension.
in HYPERTENSION, CIBA Foundation Symposium London 1954, J.A. CHURCHILL Ltd., p. 155
50. FOLKOW (B.) et LANGSTON (J.) - The interrelationship of some factors influencing renal blood flow autoregulation.
Acta Physiol. Scand. Suède, 1964, 61, 165
51. FOURNIER (P.), DIGAUD (A.) et ALLEZ (M.) - Influence de la nature des glucides du régime sur la teneur de l'urine en créatinine et en acide α céto-glutarique.
J. Physiol., 1957, 49, 963
52. FRIEDMAN (S.M.) et POLLEY (J.R.) - The clearance of inulin and sodium P-amino-hippurate in the rat.
Am. J. Physiol., 1947, 150, 340
53. GAGNON (J.A.), MURPHY (G.P.) et TESCHAN (P.E.) - Renal function in the normotensive and hypotensive dog during hypertonic mannitol and dextrose infusions.
J. Surg. Res. U.S.A., 1964, 4, 468
54. GENEST (J.), BIRON (P.), KOIW (E.), NOWACZYNSKI (W.), CHRETIEN (M.) et BOUCHER (R.) - Adreno cortical hormones in human hypertension and their relation to angiotensin.
Circul. Res., 1961, 9, 775
55. GENEST (J.), BOUCHER (R.), CHAMPLAIN (J.) de, VEYRAT (R.) - Studies on the Renin-Angiotensin system in hypertensive patients.
Canad. Med. Ass. J., 1964, 90, 263
56. GHIOTTO (G.), CORA (D.), DEBIASI (S.) et MAGGIA (A.) - Renal excretion of electrolytes during Tm PAH.
Clin. Chim. Acta, 1959, 4, 721
57. GOLDBLATT (H.) - Studies on experimental hypertension : pathogenesis of experimental hypertension due to renal ischemia.
Ann. Inter. Méd., 1937, 11, 69
58. GOLDBLATT (H.), GROSS (J.) et HANZAL (R.F.) - Studies on experimental hypertension II - The effect of resection of splanchnic nerves on experimental renal hypertension.
J. Exper. Med., 1937, 65, 233
59. GOLDBLATT (H.) - Renal origin of hypertension.
Physiol. Rev., 1947, 27, 120
60. GOLDBLATT (H.) - Experimental renal hypertension mechanism of production and maintenance.
Circulation, 1958, 17, 642

61. GOLDBLATT (H.) - Direct determination of systemic blood pressure and production of hypertension in the rabbit.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., U.S.A., 1960, 105, 213
62. GOLDBLATT (H.) - Hypertension of renal origin. Historical and experimental background.
Am. J. Surg., 1964, 107, 21
63. GOMORI (P.), NAGY (Z) et JAKAB (I.) - New studies on PAH clearance.
Acta Physiol. Acad. Sci., Hungar, 1961, 20, 319
64. GOORMAGHTIGH (N.) - La fonction endocrine des artérioles rénales.
Founteyn Ed. Louvain, 1944
65. GOVAERTS (P.) et MULLER (P.) - Etude de l'excrétion du glucose chez le Chien.
Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., 1938, 3, 491
- 65 bis GOVAERTS (P.) - Excrétion du glucose chez le Chien.
J. Clin. Invest., 1939, 18, 25
66. GOVAERTS (P.), LAMBERT (P.), LEBRUN (J.), HEINZELIN de BRAUCOURT (C. de) - Filtration glomérulaire mesurée lors de l'excrétion du glucose à forte glycémie.
Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., 1948, 13, 253
67. GOVAERTS (P.) et VERNIORY (A.) - Recherches sur le pouvoir vaso-constricteur du sang de la veine cave inférieure dans l'HTA chronique d'origine rénale chez le Chien.
Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., 1949, 14, 325
68. GOVAERTS (P.), VERNIORY (A.) et LEBRUN (J.) - Recherches sur le pouvoir vaso-constricteur du sang de la veine cave inférieure pendant l'HTA aiguë d'origine rénale chez le Chien.
Bull. Acad. Roy. Méd. Belge, 1951, 16, 334
69. GOVAERTS (P.) - Le mécanisme d'élimination du glucose par le rein humain.
Rev. Lyon Méd., 1953, 2, 311
70. GOVAERTS (P.) - L'excrétion du glucose chez l'Homme dans les états pathologiques.
Rev. Lyon Méd., 1953, 2, 317
71. GOVAERTS (P.) et VERNIORY (A.) - Mécanisme de l'hypertension rénale expérimentale chez le Chien. Rapport au 29ème Congrès Français de Médecine, PARIS 1953, Masson Ed. p. 81
72. GRAVILESCU (S.), DEUTSCH (G.) et GRAVILESCU (M.) - Aorta wall electrolytes in hypertensive rats.
Angéiologie, 1964, 64, 21
73. GREENLAW (R.H.) - Correlation of renal clearance techniques in dogs para-amino-hippuric acid compared with radio-iodurated hippuran.
J. Nucl. Med., 1964, 5, 453
74. GREENWOOD (W.F.), NASSIM (R.) et TAYLOR (N.B.) - Production of hypertension by prevention of kidney hypertrophy.
Canad. Med. Ass. J., 1939, 41, 443
75. GROLLMAN (A.) - Experimental hypertension in the dog.
Am. J. Physiol., 1946, 147, 647
76. GROLLMAN (A.) et SHAPIRO (A.P.) - Volume of extra-cellular fluid in experimental and human hypertension.
J. Clin. Invest., 1953, 32, 312
77. GROSS (F.), SCHAECHTELIN (G.), BRUNNER (H.) et PETERS (G.) - The role of the reninangiotensin system in blood pressure regulation and kidney function.
Canad. Med. Ass. J., 1964, 90, 259
78. GUILLERMIN (M.) - Etude expérimentale de l'évolution de la fonction rénale dans l'hypertension par périnéphrite scléreuse chez le Chien.
Thèse Médecine, LYON 1962.
79. GUEDON (J.) - Hémodynamique rénale.
Coeur et Médecine Interne, 1962, 1, 453
80. HAAS (E.) et GOLDBLATT (H.) - Studium über Renin.
Biochem. Z. Dtsch., 1963, 338, 164
81. HACS (E.) et GOLDBLATT (H.) - On the existence of renal pressor substance of ischemic kidney. A critical evaluation.
Lab. Invest. U.S.A., 1958, 7, 336
82. HAMBURGER (J.) et RYCKEWAERT (A.) - Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du rein.
1 vol., PARIS 1949, Editions Médicales Flammarion

83. HARDIN (R.A.), SCOTT (J.B.), HADDY (F.), THOMAS (P.W.) et ROBERTSON (J.J.) - Relationship of pressure to blood flow in the dog kidney.
Am. J. Physiol., 1960, 199, 1192
84. HARTH (O.), KREIENBERG (W.) et LUTZ (J.) - Der Einfluss von Hydrämie und Nierendurchblutung auf die renal Extraktion der p. Aminohippursäure.
Arch. (Pflügers) ges. Physiol. Dtsch., 1959, 270, 174
85. HARTH (O.), KREIENBERG (W.) et LUTZ (J.) - Die Ausscheidung von Inulin nach einer einmaligen Injektion.
Klin. Wschr. Dtsch., 1959, 36, 1021
86. HATT (P.Y.) et DONTCHEFF (A.) - Contribution de la microscopie électronique à l'étude du mécanisme de l'HTA expérimentale d'origine rénale chez le Rat.
Arch. Mal. Coeur et Vais. Fr., 1959, 52, 190
87. HATT (P.Y.) - Activité sécrétoire de la paroi des artéioles rénales. Démonstration cytologique au cours de l'ischémie rénale expérimentale.
C.R. Acad. Sci., 1961, 252, 1851
88. HATT (P.Y.), DVOJAKOVIC (M.) et CORNET (P.) - Contribution de la microscopie électronique à l'étude du mécanisme de l'hypertension artérielle expérimentale d'origine rénale. II - L'ischémie rénale chez le Lapin.
Path. Biol., 1962, 10, 23
89. HATT (P.Y.) - L'appareil juxta glomérulaire dans l'hypertension artérielle expérimentale.
Path. Biol., 1963, 8, 358
90. HELLMAN (D.) - Relationship of maximal tubular phosphate reabsorption to filtration rate in the dog.
Am. J. Physiol., 1964, 207, 89
91. HENNING (H.E.), FLACH (A.) et HIRSCHMANN (W.D.) - Der Betrag von Inulin und PAH clearance beim normalen Hund.
Aerztl. Forsch., 1960, 14, 421
92. HERMANN (H.), JOURDAN (F.) et VIAL (J.) - Hypertension artérielle chronique chez le Chien par enveloppement du rein dans la cellophane.
C.R. Soc. Biol., 1940, 133, 523
93. HESS (R.) - Correlation of enzymatic activity of the juxta glomerular complex with renin content in renal hypertensive rats.
Brit. J. Exp. Path., 1964, 45, 666
94. HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J.J.), ELAUT (L.), BAYLESS (F.) et SAMAAAN (A.) - Hypertension artérielle chronique par ischémie rénale chez le Chien totalement sympathectomisé.
C.R. Soc. Biol., 1937, 126, 434
95. HOUCK (C.R.) - Statistical analysis of filtration rate and effective renal plasma flow related to weight and surface area in dogs.
Am. J. Physiol., 1948, 153, 169
96. HOUSSAY (B.A.) et FASCILOLO (J.C.) - Sécrétion hypertensive du rein ischémié.
C.R. Soc. Biol., 1938, 127, 147
97. HUELLER (C.B.), SURTSIHIN (A.), CARLIN (M.R.) et WHITE (H.L.) - Glomerular and tubular influences on sodium and water excretion.
Am. J. Physiol., 1951, 165, 411
98. KANEKO (Y.), PAGE (I.H.), Mc CUBBIN (J.W.) - Hemodynamic studies in normotensive and renal hypertensive chronic spinal dogs.
Am. J. Physiol., 1964, 206, 562
99. KOLBERG (A.) - Renal tubular and glomerular function as influenced by 75 p. 100 reduction of nephron number.
Scand. J. clin. Lab. Invest., 1959, 11, Suppl. 41
100. KOLETSKY (S.) - Glomerular lesions in Rats with chronic hypertension.
Am. J. of Path., 1954, 30, 641
101. KOLETSKY (S.) - Mesenteric artery electrolyte in experimental hypertension.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1959, 102, 12
102. KOLETSKY (S.), PRITCHARD (W.H.) - Vasopressor material in experimental renal hypertension.
Circul. Res., 1963, 6, 552
103. KOLETSKY (S.), RIVERA-VELEZ (J.M.) et PRITCHARD (W.H.) - Experimental renal hypertension. Origin of high blood pressure and vascular disease.
Arch. Pathol. U.S.A., 1964, 78, 24

104. KUBICEK (W.G.), KOTTKE (F.J.) et LAKER (D.J.) - Renal function during arterial hypertension produced by chronic splanchnic nerve stimulation in the Dog.
Am. J. Physiol., 1953, 174, 397
105. LAGRUE (G.), MEYER (Ph.) et MILLIEZ (P.) - Physiopathologie de l'HTA expérimentale d'origine rénale.
Gaz. Méd. France, 1963, 70, 3623
106. LAIDLAW (J.C.), YENDT (E.R.) et GORNALL (A.G.) - Hypertension caused by renal artery occlusion simulating primary aldosteronism.
Metabolism, 1960, 9, 612
107. LARAGH (J.H.) - Relation of aldosterone secretion to hypertensive vascular disease.
Circul. Res., 1961, 9, 792
108. LARAGH (J.H.), CANNON (P.J.) et AMES (R.P.) - Interaction between aldosterone secretion, sodium and potassium balance, and angiotensin activity in Man : studies in hypertension and cirrhosis.
Candd.Med. Ass. J., 1964, 90, 248
109. LARAMORE (D.C.) et GROLLMAN (A.) - Water and electrolyte content of tissues in normal and hypertensive Rats.
Am. J. Physiol., 1950, 161, 278
110. LEBRE (P.) - Etude expérimentale de l'activité de quelques dérivés de la chlorothiazide.
Thèse Médecine, Lyon 1962
111. LEDINGHAM (J.M.) - Disturbance in water and electrolyte metabolism in experimental hypertension.
Brit. Med. Bull., 1957, 13, 33
112. LIPPMAN (R.W.) - To Tm levels of plasma PAH.
Am. J. Physiol., 1948, 152, 27 et 1948 b, 155, 282
113. Mac CULLY (R.M.) et KRANER (K.L.) - Subcutaneous translocation of the dog kidney.
Am. J. veter. Res., 1964, 25, 1308
114. Mac INTOSH (B.J.) et HUANG (K.C.) - Effect of renal ischemia on renal tubular function in the rat as measured by PAH uptake in vitro.
Am. J. Physiol., 1955, 182, 124
115. MALVIN (R.L.), KUTCHAI (H.) et OSTERMANN (F.) - Decreased nephron population resulting from increased ureteral pressure.
Am. J. Physiol., 1964, 207, 835
116. MARINI (U.), BERETTA (R.), SANTAM-BROGIO (S.) et GILARDI (F.F.) - Variazioni del contenuto di acqua elettroliti delle arterie femorali e polmonari di cani in ipertensione nefrogena.
Att. Acad. Med. Lombarda, 1963, 18, 254
117. MARRO (F.) et CRESSERI (A.) - Osservazioni sulla clearance dell'acido p-amino-ippurico nel rene isolato ed artificialmente perfuso di coniglio.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1959, 35, 1807
118. MENENDEZ (E.B.) - El curso de la hipertrofia compensadora del riñon en la rata blanca.
Rev. Soc. Argent., de Biol., 1946, 22, 299
119. MEYER (P.), LAGRUE (G.), CHEVILLARD (C.), SAMARCQ (P.), HALPERN (B.) et MILLIEZ (P.) - Corrélations entre le sodium des parois artérielles et la pression artérielle chez le Lapin hypertendu.
Rev. Fr., Et. Clin. Biol., 1965, 10, 640.
120. MILLIEZ (P.), LAGRUE (G.), DESBORDES (J.) et TRUFFERT (J.) - Comparaison entre la clearance de la créatinine endogène et la clearance du mannitol.
Ann. Biol. Clin. Fr., 1956, 14, 710.
121. MUCIO (G.), ANDREOZZI (G.) et GESI (V.) - Ipertensione arteriosa sperimentale nel rato albino. Contenuto in sodio dei tessuti e comportamento della pressione arteriosa, del peso, della assunzione di liquidi e della diuresi negli animali resi ipertesi.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1954, 30, 930.
122. MULROW (P.J.) - Renal pressor substances in the diagnosis of hypertension.
Ann. Intern. Med. U.S.A., 1964, 61, 977.
123. NASH (F.D.), SELKURT (E.E.) - Effects of elevated ureteral pressure on renal blood flow.
Circul. Res. U.S.A., 1964, 15, 142.
124. NUNES PETISCA (J.L.) et LABIE (C.) - La glomérulo-sclérose rénale chez le Chien.
Bull. Acad. vétér. Fr., 1958, 31, 151

125. OBERLING (C.) et HATT (P.Y.) - Ultrastructure de l'appareil juxtaglomérulaire du rat.
C.R. Acad. Sci., 1960, 250, 929
126. OGDEN (E.) - Extra renal sequel to experimental renal hypertension.
Bull. N.Y. Acad. Med., 1947, 23, 643
127. OHLER (W.), HARTH (O.) et KREIENBERG (W.) - Die Abhängigkeit der Nierendurchblutung vom arteriellen Blutdruck bei der Ratte.
Arch. Pflügers ges. Physiol. Dtsch., 1959, 269, 274
128. OLMSTED (F.) - Hemodynamic changes in trained dogs during experimental renal hypertension.
Circul. Res., 1965, 16, 134
129. PAGE (I.H.) - The effect of bilateral adrenalectomy on arterial blood pressure of dogs with experimental hypertension.
Am. J. Physiol., 1938, 122, 352
130. PAGE (I.H.) - On the nature of the pressor effect of renin.
130. PAGE (I.H.) - On the nature of the pressor effect of renin.
J. Exper. Med., 1939, 70, 521
131. PAGE (I.H.) - Method for producing persistent hypertension by cellophane.
Science, 1939, 89, 273
131. PAGE (I.H.) - The production of persistent arterial hypertension by cellophan perinephritis.
bis J. Am. Med. Ass., 1939, 113, 2046
132. PAGET (M.) et LIEFOOGHE (J.) - L'exploration sélective des fonctions physiologiques du néphron.
Ann. Biol. Clin., 1964, 22, 565
133. PASQUALINO (A.) et BOURNE (G.H.) - Histochemical changes in kidneys and adrenals of rats made hypertensive by the Goldblatt method.
Nature G.B., 1958, 182, 1426
134. PETERS (G.) - Glomeruläre Clearancen p-Aminohippursäure-Clearance und Diurese bei verschiedenen Diureseformen der nicht narkotisierten Ratte.
Arch. exper. Pathol. Pharmacol. Dtsch., 1959, 235, 113
135. PICKERING (G.W.) - Role of kidney in acute and chronic hypertension following renal artery constriction in rabbit.
Clin. Sc., 1945, 5, 229
136. POZET (N.) - L'exploration fonctionnelle séparée des 2 reins (application au diagnostic des hypertension d'origine rénale unilatérale).
Thèse Médecine, Lyon 1962
137. PRITCHARD (W.H.), ALEXANDER (P.), ORMOND (Jr.) et KOLETSKY (S.) - Differences in levels of circulating vasopressor materials in dogs with acute and chronic renal hypertension.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1964, 117, 127
138. READ (W.O.) - Mechanism of action of hypertensin.
Am. J. Physiol., 1955, 182, 545
139. REBOUL (M.) Mme - L'épreuve de Govaerts en clinique (d'après 100 cas personnels).
Thèse Médecine, Lyon 1956
140. REGOLI (D.) - Ipertensione sperimentale renale e variazioni del contenuto in renina nel ratto.
Atti della Acad. Med. Lomb., 1962, 17, 1
141. RICHARDSON (T.Q.), FERMOSE (J.D.) et GUYTON (A.C.) - Increase in mean circulatory pressure in Goldblatt hypertension.
Am. J. Physiol., 1964, 207, 751
142. ROSSOW (N.) - Zur Prüfung der Nierenfunktion mittels renaler und total Clearance verfahren unter besonderer Berücksichtigung der Totalclearance mit p-Amino-hippursäure beim Hund.
Archiv. exper. Veter. Med. Dtsch., 1960, 14, 84
143. SANTUCCI (G.) - L'action des diurétiques sulfamidés au cours des diverses phases évolutives de l'hypertension rénale expérimentale.
Thèse Médecine, Lyon 1964
144. SCHACHTER (D.) et FREINKEL (N.) - Self-depression of Tm PAH in the dog at high plasma PAH levels and its reversibility by acetate.
Am. J. Physiol., 1951, 167, 531
145. SELKURT (E.E.), HALL (P.W.) et SPENCER (M.P.) - Influence of graded arterial pressure decrement on renal clearance of creatinine PAH and Na.
Am. J. Physiol., 1949, 159, 369
146. SETCHELL (B.P.) et BLANCH (E.) - Conjugation of PAH by kidney and truly renal blood flow.
Nature G.B., 1961, 189, 230

147. SHANNON (J.A.) et FISCHER (S.) - The renal tubular reabsorption of glucose in the normal dog.
Am. J. Physiol., 1938, 122, 765
148. SHANNON (J.A.), FARBER (S.) et TROAST (L.) - The measurement of glucose Tm in the normal dog.
Am. J. Physiol., 1941, 133, 752
149. SHIPLEY (R.E.) et STUDY (R.S.) - Changes in renal blood flow, extraction of inuline, glomerular filtration rate, urine pressure and urine flow with acute alteration of renal artery blood pressure.
Am. J. Physiol., 1951, 167, 676
150. SIMON (I.) - Ricerche sulla funzione comparata dei due reni.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1956, 32, 144
151. SMITH (H.W.), FINKELSTEIN (N.), ALUMINOSA (L.) et CRAWFORD (B.) - The renal clearances of substituted hippuric derivatives and other aromatics acids in dog and man.
J. Clin. Invest., 1945, 24, 388
152. SMITH (H.W.) - The kidney - Structure and function in Health and Disease.
Oxford University Press New-York, 1951 a p. 231-240, 1951 b p. 542, 1951 c p. 50-51
153. SMITH (H.W.) - Principles of renal physiology.
New-York 1956, Oxford University Press Ed., 1 vol.
154. STAHL (W.M.) - Renal hypertension - Autoregulation of glomerular filtration pressure.
Ann. Surg. U.S.A., 1964, 160, 958
155. STAMLER (J.), HUANG (W.) et KURAMOTO (K.) - Renal clearances of sodium and chloride in Goldblatt hypertensive Dogs.
Am. J. Physiol., 1951, 165, 328
156. STAMLER (J.), KATZ (L.N.) et ROXBARD (S.) - Serial renal clearances in dogs with nephrogenic and spontaneous hypertension.
J. Exp. Med., 1949, 90, 511
157. STÖREN (E.J.) - Effect of pentobarbital anesthesia on Tm PAH in the dog.
Am. J. Physiol., 1958 a, 192, 387
158. SWANN (H.G.) et RAILEY (M.J.) - Functional renal distension in perinephritic hypertension.
Fed. Proc., 1959, 18, 154
159. TAGGART (J.V.) - Mechanism of renal tubular transport.
Am. J. Med., 1958, 24, 774
160. TAQUINI (A.C.), BLAQUIER (M.D.) et TAQUINI (A.C. Jr.) - Studies on the renal humoral mechanism of chronic experimental hypertension.
Circulation, 1958, 17, 672
161. THORN (W.) et LIEMANN (F.) - Metabolitkonzentration in der Niere und PAH clearance nach akuter Nierenschädigung und in Genesung nach dieser Ischemie.
Arch. Pflügers ges. Physiol. Dtsch., 1961, 273, 538
162. THURAU (K.) et WOBER (E.) - Zur Lokalisation der autoregulativen Widerstandsänderungen in der Niere Mikropunktionsmessungen der Drucke in Tubuli und peritubulären Capillaren der Rattenniere bei Änderungen des arteriellen Druckes.
Arch. Pflügers ges. Physiol. Dtsch., 1962, 27, 553
163. TOBIAN (L.), THOMPSON (J.), TWEDT (R.) et JANE-CEEK (J.) - The granulation of juxta glomerular cells in renal hypertension, desoxycorticosterone and post-desoxycorticosterone-hypertension, adrenal regeneration hypertension and adrenal insufficiency.
J. Clin. Invest., 1958, 37, 660
164. TOBIAN (L.), JANE-CEEK (J.), TOMBONLIAN (A.) et FERREIRA (D.) - Sodium and potassium in the walls of arterioles in experimental renal hypertension.
J. Clin. Invest., 1961, 40, 1922
165. TRAEGER (J.) - Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle des reins.
Helv. Chir. Acta, 1954, 21, 137
166. TRAEGER (J.), POZET (M.) et FERIOLI (V.) - Les tests de séparation des urines dans l'hypertension.
Vie Médicale, 1965, 46, 85
167. TRIPOD (J.) et BEIN (H.J.) - Modification de la réactivité vasculaire périphérique dans l'hypertension rénale du rat.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 1960, 18, 394
168. VASILENKO (V.A.) - La fonction rénale dans le processus d'hypertrophie compensatrice (en russe).
Fisiol. Zh. S.S.S.R., 1963, 49, 535
169. VASILENKO (V.A.) - Les capacités compensatrices d'un rein sectionné. Les fonctions rénales au cours de l'hypertrophie compensatrice (en russe).
Bjull. eksper. Biol. Med. S.S.S.R., 1964, 57, 26

170. VERNEY (E.B.) et VOGT (M.) - Experimental investigation into hypertension of renal origin, with some observations on convulsive "uremia".
Quart. J. Exper. Physiol., 1938, 28, 233
171. VEYRAT (R.) - Le retentissement rénal de l'hypertension artérielle.
Schweiz Med. Wschr., 1962, 92, 1036
172. WAUGH (W.H.), SHANKS (R.G.) - Cause genuine autoregulation of the renal circulation.
Circul. Res., 1960, 7, 871
173. WAUGH (W.H.) - Myogenic nature of autoregulation of renal flow in the absence of blood corpuscles.
Circul. Res., 1958, 6, 363
174. WHITE (A.G.) - Mechanisms regulating the renal transport of p-aminohippurate Relative velocities and energy dependance of uptake and secretion.
Am. J. Physiol., 1957, 191, 50
175. WHITE (F.N.) , SAMBHI (M.P.) et GROLLMAN (A.) - Renal function on hypertension cardiovascular disease of rat.
Am. J. Physiol., 1960, 198, 221
172. WAUGH (W.H.) SHANKS (R.G.) - Cause of genuine autoregulation of the renal circulation.
Circul. Res., 1960, 7, 871

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	15
CHAPITRE I -	
Hypertension artérielle d'origine rénale	
Considérations physiopathologiques	17
CHAPITRE II -	
Données de l'exploration fonctionnelle du rein	
dans l'hypertension artérielle d'origine rénale	23
Données chez les animaux normaux	23
a) les clearances glomérulaire et tubulaire	23
b) le Tm PAH = fonction tubulaire de sécrétion	24
c) le TmG fonction tubulaire de réabsorption	25
d) les modifications des fonctions rénales dans l'hypertension	
artérielle expérimentale	25
CHAPITRE III -	
Expérimentation	29
Techniques	29
Protocole expérimental	33
- la mesure du Tm PAH	35
- la mesure du TmG	39
Résultats expérimentaux	45
Discussion	76
CONCLUSIONS	91
BIBLIOGRAPHIE	93

Vu, le Doyen

J. F. CIER

Vu, le Président de la Thèse

J. F. CIER

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 28 Septembre 1965

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université.

P. LOUIS

